

**Р
А
Ж**

РОССИЙСКИЙ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 18 • №4 • 2021



РААКИ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕРГОЛОВ
И КЛИНИЧЕСКИХ ИММУНОЛОВ



ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ
ФМБА РОССИИ
FOUNDED IN 1962



ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА



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

- SCOPUS
- 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 29.12.2021.
Подписано в печать 28.12.2021.
Формат 60 × 90%. Печать офсетная.
Тираж 5000 экз. Заказ № 1

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 4 | 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., академик РАН (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., член-корр. РАН (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

ADVERTISEMENT

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

INDEXATION

- SCOPUS
- 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 4 | 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. Nenashева, 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

В.А. Лемешко, С.С. Ратушняк, Ф.В. Горкавенко, Е.В. Назарова, Н.И. Ильина, В.В. Омеляновский. Оценка клинико-экономической эффективности профилактического назначения сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии у взрослых и детей с аллергическим ринитом с целью предотвращения развития бронхиальной астмы 5

С.Н. Беляева, М.Е. Пирогова, М.И. Говорун. Календарь палинции растений Южного берега Крыма и возможности элиминационной терапии на курорте 18

М.И. Кашутина, Ю.В. Жернов, А.В. Концевая. Ассоциация социально-демографических факторов у пациентов с бронхиальной астмой и повышенной массой тела с получением профилактического консультирования по её снижению: данные популяционного исследования 29

• Клинические рекомендации

А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, А.С. Белевский, О.С. Васильева, Н.А. Генне, Г.Л. Игнатова, Н.П. Княжеская, А.Б. Малахов, Н.Н. Мещерякова, Н.М. Ненашева, Р.С. Фассахов, Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина, О.М. Курбачева, Н.Г. Астафьева, И.В. Демко, Д.С. Фомина, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов, Е.А. Вишнева, Г.А. Новик, А.П. Бобков, Л.Я. Французевич. Бронхиальная астма 40

• Обзоры

О.Б. Тамразова, Е.А. Глухова, А.В. Тамразова, Н.Ф. Дубовец. Изменённый микробиом кожи — важнейший признак атопического дерматита 107

А.А. Галимова, С.С. Вязанкина, С.Г. Макарова, О.А. Ерешко. Активное формирование толерантности при аллергии на белки коровьего молока 116

• Краткие сообщения

В.М. Бержец, А.В. Васильева, Н.С. Петрова, С.В. Хлгатын, С.Ю. Петрова, О.Ю. Емельянова, Л.Н. Нестеренко. Изучение лечебных форм клещевых аллергенов, предназначенных для аллергенспецифической иммунологической терапии 126

• Клинические случаи

И.А. Ларькова, В.А. Ревякина. Опыт применения анти-IgE-терапии у детей с хронической индуцируемой крапивницей 135

Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, И.В. Данилычева, Е.А. Фролов. Особенности течения хронической спонтанной крапивницы у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью и гипогаммаглобулинемией 140

И.В. Дорофеева, И.В. Данилычева, А.Е. Шульженко. Хроническая спонтанная крапивница или уртикарный васкулит? 149

• Рецензии

И.С. Гуцин. К выходу в свет учебника академика РАН Р.М. Хаитова «Иммунология» (2021 г., 4-е изд., переработанное и дополненное) 156

Contents

• Original Study Articles

- V.A. Lemeshco, S.S. Ratushnik, F.V. Gorkavenko, E.V. Nazarova, N.I. Ilina, V.V. Omelyanovskiy.* Pharmacoeconomic analysis of bronchial asthma prophylaxis in adults and children with allergic rhinitis by means of sublingual allergen-specific immunotherapy..... 5
- S.N. Belyaeva, M.E. Pirogova, M.I. Govorun.* Plant pollination calendar of the Southern Coast of Crimea and elimination therapy at the resort 18
- M.I. Kashutina, Yu.V. Zhernov, A.V. Kontsevaya.* Socio-demographic factors of overweight patients with bronchial asthma associated with receiving counseling on weight loss: population study data 29

• Clinical Practice Guidelines

- A.G. Chuchalin, S.N. Avdeev, Z.R. Aisanov, A.S. Belevskiy, O.S. Vasilyeva, N.A. Geppe, G.L. Ignatova, N.P. Kniajeskaia, A.B. Malakhov, N.N. Meshcheryakova, N.M. Nenasheva, R.S. Fassakhov, R.M. Khaitov, N.I. Ilina, O.M. Kurbacheva, N.G. Astafyeva, I.V. Demko, D.S. Fomina, L.S. Namazova-Baranova, A.A. Baranov, E.A. Vishneva, G.A. Novik, A.P. Bobkov, L.Ya. Francuzevica.* Asthma 40

• Reviews

- O.B. Tamrazova, E.A. Glukhova, A.V. Tamrazova, N.F. Dubovets.* Altered skin microbiome: The most important symptom of atopic dermatitis..... 107
- A.A. Galimova, S.S. Vyazankina, S.G. Makarova, O.A. Ereshko.* Active tolerance development in allergy to cow-based milk proteins..... 116

• Short Communications

- V.M. Berzhets, A.V. Vasilyeva, N.S. Petrova, S.V. Khlgatyan, S. Yu. Petrova, O. Yu. Emelyanova, L.N. Nesterenko.* Treatment forms of house dust mites allergens intended for allergen-specific immunological therapy 126

• Case reports

- I.A. Larkova, V.A. Revyakina.* Experience of anti-immunoglobulin e-therapy in children with chronic inducible urticaria..... 135
- T.V. Latysheva, E.A. Latysheva, I.V. Danilycheva, E.A. Frolov.* Clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in patients with Common variable immune deficiency and hypogammaglobulinemia..... 140
- I.V. Dorofeeva, I.V. Danilycheva, A.E. Shulzhenko.* Chronic spontaneous urticaria or urticarial vasculitis? 149

• Book reviews

- I.S. Gushchin.* Publication of the 4th edition of "Immunology" by academician of the Russian Academy of Sciences Rakhim M. Khaitov 156

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1497>

Оценка клинико-экономической эффективности профилактического назначения сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии у взрослых и детей с аллергическим ринитом с целью предотвращения развития бронхиальной астмы

В.А. Лемешко¹, С.С. Ратушняк², Ф.В. Горкавенко², Е.В. Назарова³, Н.И. Ильина³,
В.В. Омеляновский^{1, 2, 4}

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

² Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи, Москва, Российская Федерация

³ Государственный научный центр «Институт иммунологии»

Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

⁴ Научно-исследовательский финансовый институт, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

ОБОСНОВАНИЕ. Аллергический ринит является самым распространённым хроническим аллергическим заболеванием во всём мире, а бронхиальная астма — одним из самых тяжёлых осложнений аллергического ринита. Применение сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии, по данным клинических исследований, позволяет снизить частоту развития бронхиальной астмы у детей и взрослых, однако является достаточно дорогостоящим методом лечения и не возмещается за счёт государства.

ЦЕЛЬ — оценка затратной эффективности сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии у детей и взрослых пациентов с аллергическим ринитом и/или аллергическим риноконъюнктивитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Гипотеза исследования обоснована результатами работы P. Devillier и соавт. (2019), согласно которой частота развития бронхиальной астмы составляла 13,7 и 17,0% в группах комбинированной сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии/симптоматической терапии и симптоматической терапии в монорежиме (отношение шансов 0,776; 95% доверительный интервал 0,622; 0,968). Моделирование результатов выполнено с использованием модели дерева решений. Перечень учтённых затрат: на сублингвальную аллергенспецифическую иммунотерапию, симптоматическую терапию; диагностику и плановые посещения врачей по причине бронхиальной астмы; амбулаторную лекарственную терапию бронхиальной астмы; госпитализации в связи с бронхиальной астмой. Горизонт моделирования составил 5 лет, включая 2 года сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии и 3 года наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Затраты на одного пациента при применении сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в комбинации с симптоматической терапией составили 166 711,93 руб., при симптоматической терапии — 101 700,35 руб. Показатель «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio) для сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в комбинации с симптоматической терапией составил 193 177,20 руб. на 1 предотвращённый случай бронхиальной астмы, для симптоматической терапии — 122 530,55 руб. Таким образом, стоимость 1 предотвращённого случая бронхиальной астмы при применении сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в комбинации с симптоматической терапией на 57,7% больше, чем при симптоматической терапии в монорежиме. По результатам инкрементального анализа, показатель стоимости «затраты-полезность» (incremental cost-utility ratio) за дополнительный год жизни с поправкой на её качество (quality adjusted life years) при проведении сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в комбинации с симптоматической терапией по сравнению с симптоматической терапией в монорежиме у детей и взрослых составил 567 365,48 руб., что меньше значения рассчитанного порога готовности платить (2 248 898,50 руб.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. По результатам сравнения стоимости 1 добавленного года жизни с поправкой на её качество с порогом готовности платить можно сделать вывод, что сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия в комбинации с симптоматической терапией по сравнению только с симптоматической терапией потенциально является экономически эффективной у детей и взрослых с аллергическим ринитом.

Ключевые слова: клинико-экономический анализ; затраты-эффективность; затраты-полезность; сублингвальная аллергенспецифическая терапия; бронхиальная астма; аллергический ринит

Для цитирования: Лемешко В.А., Ратушняк С.С., Горкавенко Ф.В., Назарова Е.В., Ильина Н.И., Омеляновский В.В. Оценка клинико-экономической эффективности профилактического назначения сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии у взрослых и детей с аллергическим ринитом с целью предотвращения развития бронхиальной астмы // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 4. С. 5–17. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1497>

Pharmacoeconomic analysis of bronchial asthma prophylaxis in adults and children with allergic rhinitis by means of sublingual allergen-specific immunotherapy

V.A. Lemeshko¹, S.S. Ratushnik², F.V. Gorkavenko², E.V. Nazarova³, N.I. Ilina³, V.V. Omelyanovskiy^{1,2,4}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

² The Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Moscow, Russian Federation

³ National Research Center- Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

⁴ Scientific and research financial institute, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Allergic rhinitis is the most common chronic allergic disease worldwide, and bronchial asthma (BA) is one of the most severe complications of allergic rhinitis. Clinical studies reported that sublingual allergen-specific immunotherapy can reduce the incidence of bronchial asthma in children and adults. However, allergen-specific immunotherapy is rather expensive and is not reimbursed by the state, which transfers the cost of this therapy to patients. **AIMS:** To evaluate the cost-effectiveness of allergen-specific immunotherapy in children and adults with allergic rhinitis and/or allergic rhinoconjunctivitis

MATERIALS AND METHODS: The study hypothesized based on study results by Devillier P. et al. in 2019, to which the incidence of asthma was 13.7% and 17.0% in the sublingual allergen-specific immunotherapy + symptomatic therapy and the symptomatic therapy group, respectively (odds ratio: 0.776, 95% confidence interval [0.622; 0.968]). Pharmacoeconomic study based on decision tree model. Costs taken into account are the following: allergen-specific immunotherapy, symptomatic therapy, diagnostics, and routine follow-up visits due to bronchial asthma, outpatient bronchial asthma drug therapy, and hospitalization due to bronchial asthma. The modeling horizon was 5 years, including 2 years of allergen-specific immunotherapy therapy and 3 years of follow-up.

RESULTS: The cost per patient when using allergen-specific immunotherapy in combination with symptomatic therapy was 166,711.93 rubles, whereas with symptomatic therapy was 101,700.35 rubles. The cost-effectiveness ratio for allergen-specific immunotherapy in combination with symptomatic therapy was 193,177.20 rubles per 1 prevented case of asthma, whereas 122,530.55 rubles for symptomatic therapy for 1 prevented case of bronchial asthma. Thus, the cost of 1 averted bronchial asthma case when using allergen-specific immunotherapy in combination with symptomatic therapy is 57.7% higher than with symptomatic therapy. The cost-benefit analysis result revealed that the incremental cost-utility ratio for an additional year of life adjusted for its quality when performing sublingual allergen-specific immunotherapy in combination with symptomatic therapy compared with symptomatic therapy alone in children and adults was 567,365.48 rubles, which is less than the calculated willingness to pay threshold (RUB 2,248,898.50).

CONCLUSIONS: The comparison results of the cost of 1 added quality adjusted life years and willingness to pay threshold concluded that sublingual allergen-specific immunotherapy in combination with symptomatic therapy compared to symptomatic therapy alone is potentially cost-effective in children and adults with allergic rhinitis.

Keywords: Economics, pharmaceutical; costs and cost analysis; cost-benefit analysis/methods; sublingual immunotherapy; asthma/therapy, rhinitis, allergic

For citation: Lemeshko VA, Ratushnik SS, Gorkavenko FV, Nazarova EV, Ilina NI, Omelyanovskiy VV. Pharmacoeconomic analysis of bronchial asthma prophylaxis in adults and children with allergic rhinitis by means of sublingual allergen-specific immunotherapy. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(4):5–17. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1497>

Статья поступила 12.11.2021
Received: 12.11.2021

Принята к печати 20.12.2021
Accepted: 20.12.2021

Опубликована 22.12.2021
Published: 22.12.2021

Обоснование

Аллергический ринит (АР) является самым распространённым хроническим аллергическим заболеванием во всём мире. АР характеризуется опосредованным иммуноглобулином Е (IgE) воспалением слизистой оболочки полости носа в ответ на воздействие аллергенов и наличием ежедневно проявляющихся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в полости носа. АР часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальная астма (БА) [1]. Бремя АР связано не только с его симптомами. Установлено, что наличие АР достоверно ассоциировано с повышенным риском развития БА, которая может оказывать заметно большее влияние на состояние пациента по сравнению с АР [2, 3]. У 15–38% пациентов с АР развивается БА, 55–85% пациентов с БА отмечают симптомы АР, при этом риск развития БА повышается с увеличением тяжести АР, количества аллергенов, к которым сенсibilизирован пациент, а также у пациентов с персистирующим течением АР в сравнении с интермиттирующим [4–6]. В среднем БА развивается спустя 4 года после развития АР, при этом с возрастом промежутки времени постепенно увеличивается до 6 лет у пациентов в возрасте 41–50 лет [5].

Эффективным средством лечения АР является аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ), которая способна снизить выраженность симптомов АР и потребность в фармакотерапии, обладает способностью к снижению риска развития БА у взрослых и детей, а также оказывает длительный профилактический эффект [7–10]. АСИТ — основной метод патогенетического лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний, заключающийся во введении в организм пациента возрастающих доз аллергена, ответственного за клинические проявления заболевания у данного пациента. АСИТ действует как на раннюю, так и на позднюю фазу аллергического ответа, приводит к торможению не только аллергенспецифической реакции, но и к угнетению тканевой гиперреактивности. Благодаря АСИТ происходит подавление миграции эффекторных клеток в зону аллергического воспаления, стимулируется выработка регулирующих Т-лимфоцитов, способствующих индукции иммунологической толерантности, которая характеризуется подавлением пролиферативного и цитокинового ответа в отношении аллергенов. Существуют подкожный (пАСИТ) и сублингвальный (сАСИТ) методы проведения АСИТ [11]. Сравнивая между собой пАСИТ и сАСИТ, в качестве преимуществ второго варианта можно выделить большее удобство применения, от-

сутствие неприятных ощущений в момент введения, возможность амбулаторного лечения, а также более благоприятный профиль безопасности.

К настоящему времени сАСИТ не нашла широкого применения в отечественной клинической практике, что может быть связано, в частности, с высокой стоимостью лечения в сочетании с отсутствием препаратов для сАСИТ в перечнях препаратов, возмещаемых за счёт государства, что перекладывает бремя финансирования сАСИТ на плечи пациентов. Анализ литературы выявил наличие ряда отечественных клинико-экономических исследований АСИТ, однако в них либо оценивались пАСИТ [12–15], либо не учитывался профилактический эффект сАСИТ в отношении развития БА [16]. Таким образом, для обоснования более широкого внедрения сАСИТ существует потребность в проведении клинико-экономического исследования, которое позволило бы оценить экономические аспекты внедрения сАСИТ с учётом профилактического эффекта в отношении развития БА.

Цель — оценить клинико-экономическую эффективность применения сАСИТ при АР или аллергическом риноконъюнктивите в смешанной популяции детей и взрослых.

Материал и методы

Обоснование клинической модели для экономического анализа

Проведён поиск и отбор исследований по оценке клинической эффективности сАСИТ у взрослых и детей с АР по критерию «частота развития БА». Систематический поиск клинических данных проводился в четырёх базах данных: Научная электронная библиотека (eLibrary.ru), Кокрановская библиотека, Medline (PubMed) и регистр клинических исследований clinicaltrials.gov. Временной диапазон поиска не имел ограничений. Дата проведения поиска — 29.06.2020.

В ходе поиска на Medline (PubMed) использовался следующий поисковый запрос: (SLIT) OR (sublingual immunotherapy) OR (Allergen immunotherapy) OR (Allergen specific immunotherapy) OR (OIT) OR (oral immunotherapy) AND ((administration, oral[MeSH Terms]) OR (administration, sublingual[MeSH Terms])) AND ((allergic rhinoconjunctivitis) OR (allergic rhinitis) OR (Perennial rhinitis) OR (Seasonal rhinitis)).

Критериями включения являлись изучение эффективности сАСИТ в любой лекарственной форме по сравнению со стандартной фармакотерапией в смешанной популяции детей и взрослых с АР или риноконъюнктивитом. В качестве одного из критериев оценки клинической эффективности должна была быть использована оценка влияния сАСИТ на частоту развития БА. Клиническое исследование должно было быть сравнительным, при этом

тип и язык публикации не являлись критериями исключения исследований. Строгим критерием исключения являлось исходное наличие БА у всех или отдельных участников исследования. Систематический поиск проводился независимо двумя исследователями. Отбор исследований и извлечение данных также проводились двумя исследователями независимо, при этом в случае разногласий консенсус достигался путём привлечения третьего исследователя.

В результате систематического поиска были выявлены 4 публикации по результатам 4 исследований (рис. 1). Все отобранные исследования являлись ретроспективными когортными и представляли собой анализ реестров выписанных рецептов [7, 9, 10] или реестров случаев оказания медицинской помощи [8]. Работы J. Schmitt и соавт. (2015) [8] и U. Wahn и соавт. (2019) [10] не отвечали требованиям клинико-экономического анализа (КЭИ), так как в них анализ эффективности сАСИТ проводился на совокупности препаратов для проведения сАСИТ, часть из которых не зарегистрирована в Российской Федерации. Из оставшихся источников [7, 9] в основу КЭИ была положена работа P. Devillier и соавт. (2019) [9] благодаря наличию в ней данных о структуре назначений симптоматической терапии в сравниваемых группах, что позволяло провести более точные расчёты и учесть изменение структуры

назначения симптоматической терапии. Так, по результатам ретроспективного когортного исследования P. Devillier и соавт. (2019) [9], частота развития БА в течение приблизительно 5 лет в группе сАСИТ оказалась статистически значимо ниже, чем в группе симптоматической терапии — 13,7 против 17,0% (отношение шансов 0,776; 95% доверительный интервал 0,622; 0,968).

На основании результатов исследования P. Devillier и соавт. (2019) [9] в рамках КЭИ использованы методы «затраты-эффективность» и «затраты-полезность». Для проведения клинико-экономического моделирования разработана модель дерева решения (рис. 2).

Клинико-экономическое моделирование

После применения одной из двух сравниваемых альтернатив, с определённой вероятностью у части пациентов произойдёт, у остальных — не произойдёт развитие БА. Каждая ветвь дерева решений, выходящая из узлов, представляет собой возможные пути течения АР у взрослых и детей после применения сАСИТ в комбинации с симптоматической терапией (альтернатива 1) или только симптоматической терапии (альтернатива 2). Модель дерева решений была разработана на базе Microsoft Excel.

С каждой ветвью дерева решений ассоциированы затраты на течение АР по конкретному сценарию.



Рис. 1. Диаграмма отбора клинических исследований по оценке сравнительной эффективности и/или безопасности сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии по сравнению с плацебо и/или стандартной терапией у взрослых и детей с аллергическим ринитом в отношении частоты развития бронхиальной астмы или её симптомов.

Fig. 1. Selection chart of clinical trials evaluating the comparative efficacy and/or safety of sublingual immunotherapy versus placebo and/or standard therapy in adults and children with allergic rhinitis in relation to the incidence of bronchial asthma or its symptoms.

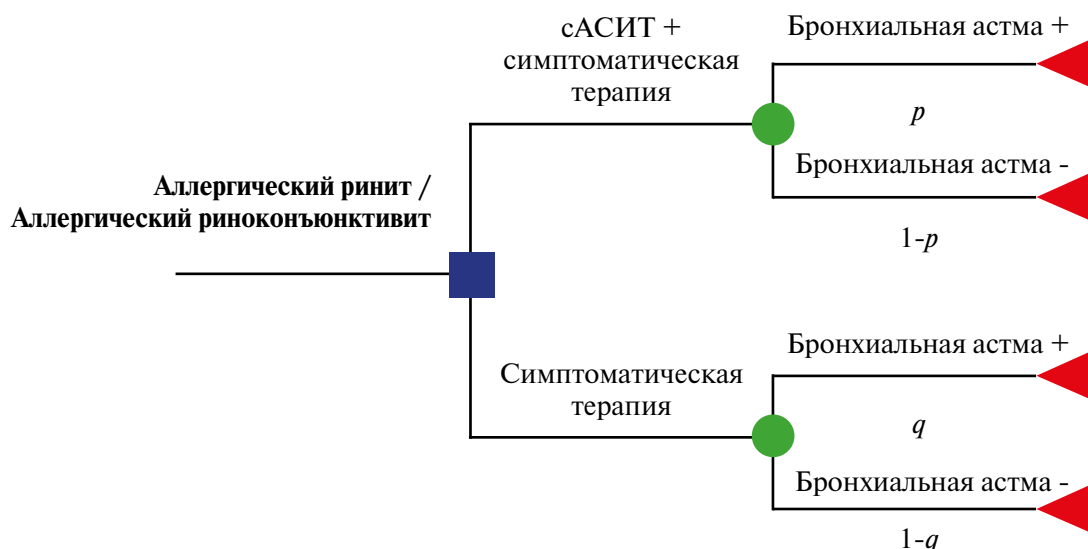


Рис. 2. Модель древа решений.

Примечание. p , q — коэффициенты, отражающие вероятность развития бронхиальной астмы в соответствующей группе. сАСИТ — сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия.

Fig. 2. Decision tree model.

Note. p , q — probability of patient getting into the symptomatic therapy group or the sublingual immunotherapy + symptomatic therapy group. сАСИТ — sublingual allergen-specific immunotherapy.

Затраты пути равны сумме затрат на терапию АР (сравниваемые альтернативы: сАСИТ в комбинации с симптоматической терапией или симптоматическая терапия) и при наличии БА — затрат на оказание медицинской помощи в условиях стационара и на амбулаторном этапе с применением лекарственной терапии БА. Ожидаемые затраты на сАСИТ в комбинации с симптоматической терапией и на симптоматическую терапию рассчитывались путём взвешивания стоимости каждой ветви относительно соответствующей вероятности ветви.

Для проведения клинико-экономической оценки сАСИТ были определены показатели эффективности (для анализа «затраты-эффективность») и показатели полезности (для анализа «затраты-полезность»). Показатели эффективности (5-летняя вероятность развития БА) были извлечены из ретроспективного когортного исследования Р. Devillier и соавт. (2019) [9], в котором наличие БА как исхода определялось по имеющимся в базе данных записям о выписке двух и более противоастматических препаратов в течение одного года или двух лет подряд. Временной горизонт оценки эффективности в исследовании составил 5 лет (2 года применения сАСИТ и 3 года наблюдения). При этом необходимо отметить, что 2 года применения сАСИТ и 3 года наблюдения являются допущением, так как, согласно данным публикации исследования, оценка эффективности сАСИТ проводилась в течение не менее 2 лет активного лечения и до 2,92 лет (35 мес) наблюдения. Таким образом, 5-летняя вероятность развития БА на фоне сАСИТ в комбинации с сим-

птоматической терапией, по данным ретроспективного когортного исследования Р. Devillier и соавт. (2019) [9], составила 13,7% (p на рис. 2), 5-летняя вероятность развития БА на фоне симптоматической терапии — 17,0% (q на рис. 2).

Показатели полезности, в частности число лет жизни с учётом её качества (англ. quality adjusted life years, QALY), были рассчитаны по следующей формуле:

$$QALY = ЧЛЖ \times кжсАСИТ,СТ \times p_{БА-} + p_{БА+} \times 2,5 \times кжсАСИТ,СТ + 2,5 \times кжсАРиБА,$$

где ЧЛЖ — число лет жизни, равное продолжительности горизонта моделирования (5 лет); $кжсАСИТ,СТ$ — качество жизни пациентов с АР на терапии сАСИТ или качество жизни пациентов с АР на симптоматической терапии; $p_{БА-}$ — вероятность отсутствия БА; $p_{БА+}$ — вероятность развития БА; 2,5 — время до начала БА равное 2,5 годам (допущение); $кжсАРиБА$ — качество жизни пациентов с АР и БА.

Значения качества жизни (utility) для пациентов с АР, получающих сАСИТ и симптоматическую терапию, были извлечены из публикации С.Д. Poole и соавт. (2014) [17], а для пациентов с АР и БА — из публикации Р.В. Sullivan и соавт. (2020) [18].

Стоимость сравниваемых альтернативных подходов к терапии АР учитывала следующие затраты: затраты на препараты для сАСИТ (группа сАСИТ); затраты на симптоматическую терапию АР и риноконъюнктивита (группа сАСИТ и группа симптоматической терапии); затраты на терапию БА, которые

включали затраты на лекарственную терапию в амбулаторных условиях, затраты на госпитализацию при обострениях БА и затраты на амбулаторные посещения в связи с БА (группа сАСИТ и группа симптоматической терапии).

В качестве сАСИТ рассматривалась вся совокупность препаратов для проведения сАСИТ с учётом их доли в структуре оборота с 2017 по 2020 г. в Российской Федерации [17]. Доля каждой группы препаратов складывалась из суммы упаковок всех препаратов группы, предназначенных для вводного курса, и числа курсов поддерживающей терапии. Курс поддерживающей терапии рассчитывался как общее число упаковок или единиц дозирования, требуемых для проведения среднего по длительности и интенсивности дозирования курса лечения за год (круглогодичный курс или предсезонно-сезонный). Расчёт стоимости сАСИТ основывался на схемах приёма препаратов для проведения сАСИТ, приведённых в их инструкциях по медицинскому применению.

Расчёт затрат на симптоматическую терапию АР выполнен на основании данных исследования P. Devillier и соавт. (2019) [9] и результатов собственного экспертного опроса (методология экспертного опроса представлена далее). В исследовании P. Devillier и соавт. (2019) [9] была представлена информация только о классах препаратов симптоматической терапии, принимаемых пациентами с АР. В связи с этим данные о назначаемых в отечественной практике МНН (международное непатентованное наименование лекарственных средств) и структуре их назначения были получены в ходе экспертного опроса. По данным исследования был произведён пересчёт числа рецептов на одного пациента на год для каждого класса препаратов. Полученное значение затем использовалось для корректировки частоты назначения конкретного МНН. В набор препаратов для симптоматической терапии АР по результатам экспертного опроса вошли антигистаминные средства (цетиризин, лоратадин, дезлоратадин, левоцетиризин, фексофенадин, эбастин, биластин), назальные глюкокортикостероиды (беклометазон, будесонид, флутиказон, мометазон), назальные противоаллергические препараты (азеластин, кромоглициевая кислота, левокабастин), комбинация глюкокортикостероида и антибиотика для офтальмологического применения (дексаметазон + тобрамицин) и глюкокортикостероиды для офтальмологического применения (дексаметазон, гидрокортизон). Расчёт стоимости суток терапии конкретным препаратом проводился с учётом средневзвешенной по количеству выпущенных

в оборот упаковок препарата стоимости упаковки препарата за первое полугодие 2020 г. или за 2019 г. при отсутствии данных по стоимости в 2020 г. по данным базы Клифар [19]. В расчётах учитывались возрастные особенности приёма препаратов — режимы дозирования для детей и взрослых (при соотношении детей и взрослых 50/50), а при наличии нескольких лекарственных форм и форм выпуска проводилось усреднение их режимов дозирования и стоимости упаковки.

При расчёте затрат на оказание медицинской помощи при БА учитывались медицинские процедуры в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению БА [20]. В расчётах затрат на оказание медицинской помощи при БА учитывались следующие виды затрат: затраты на госпитализации в круглосуточный стационар (клинико-статистическая группа (КСГ) st23.005 «Бронхиальная астма, взрослые», КСГ st23.006 «Бронхиальная астма, дети»), затраты на амбулаторно-поликлиническую помощь и затраты на лекарственную терапию с учётом степени тяжести заболевания (лёгкая, среднетяжёлая и тяжёлая БА). При расчёте итоговой стоимости случая госпитализации применялся коэффициент 0,65, отражающий минимальный размер базовой ставки, устанавливаемый субъектами Российской Федерации относительно базовой ставки, прописанной в федеральной Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [21].

Ввиду отсутствия данных о скорости развития БА на фоне АР было сделано допущение, что в течение всего срока моделирования БА возникала постепенно и равномерно, что привело к тому, что в модели средняя продолжительность БА и сопутствующие затраты на её лечение составили 2,5 года в течение 5-летнего горизонта моделирования.

Частота госпитализаций была определена по результатам экспертного опроса отдельно для каждой степени тяжести БА, в связи с чем затраты для каждой степени тяжести БА рассчитывались отдельно.

Расчёт затрат на амбулаторные обращения по поводу БА проводился с учётом среднего норматива финансовых затрат на 1 случай обращения по поводу заболевания в соответствии с Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи за 2020 год¹. По результатам экспертного опроса, частота амбулаторных обращений различается в зависимости от степени тяжести заболевания, поэтому затраты на амбулаторные обращения также рассчитывались отдельно для лёгкой, среднетяжёлой и тяжёлой БА.

¹ Постановление Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2019 г. N 1610 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201912180001>. Дата обращения: 06.11.2021.

Расчёт затрат на лекарственную терапию обострений БА, возникшей на фоне АР, включал только препараты для амбулаторного применения. В перечень препаратов для терапии обострений БА по результатам экспертного опроса вошли короткодействующие агонисты β_2 -адренорецепторов (сальбутамол, фенотерол), длительнодействующие агонисты β_2 -адренорецепторов (формотерол), м-холинолитики (ипратропия бромид, аклидиния бромид, тиотропия бромид, гликопиррония бромид), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст), аденозинергические средства (аминофиллин, теофиллин), ингаляционные глюкокортикостероиды (будесонид, флутиказон, беклометазона дипропионат, циклесонид), пероральные глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон), фиксированные комбинации м-холиноблокаторов и агонистов β_2 -адренорецепторов (ипратропия бромид + фенотерол, умеклидиния бромид + вилантерол, тиотропия бромид + олодатерол), фиксированные комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов и быстродействующих агонистов β_2 -адренорецепторов (беклометазон + сальбутамол), фиксированные комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов и длительнодействующих агонистов β_2 -адренорецепторов (флутиказон + сальметерол, будесонид + формотерол, беклометазон + формотерол, флутиказон + вилантерол). Расчёт стоимости суток терапии конкретным препаратом проводился с учётом средневзвешенной по количеству выпущенных в оборот упаковок препарата стоимости упаковки препарата за первое полугодие 2020 г. или за 2019 г. при отсутствии данных по стоимости в 2020 г. по данным базы Клифар [19]. В расчётах учитывались возрастные особенности приёма препаратов — режимы дозирования для детей и взрослых (при соотношении детей и взрослых 50/50), а при наличии нескольких лекарственных форм и форм выпуска проводилось усреднение их режимов дозирования и стоимости упаковки.

Основным результатом анализа «затраты-эффективность» был расчёт стоимости одного предотвращённого случая БА — показателя «затраты-эффективность» (англ. cost-effectiveness ratio, CER). Кроме того, в рамках данного исследования был проведён анализ «затраты-полезность», в частности расчёт стоимости одного дополнительного QALY — инкрементального показателя «затраты-полезность» (англ. incremental cost-utility ratio, ICUR).

С целью проверки устойчивости полученных результатов анализа «затраты-эффективность» к изменению ключевых параметров модели был проведён однофакторный анализ чувствительности, в рамках которого оценивалось влияние изменения основных параметров модели (стоимость сАСИТ, эффективность сАСИТ и симптоматической терапии, показателей качества жизни, периода времени

до развития БА на фоне АР) на показатель ICUR для сАСИТ и симптоматической терапии.

Методология экспертного опроса

Экспертный опрос проводился с целью определения ключевых параметров модели, информация о которых отсутствовала в публикациях клинических исследований. В опросе приняли участие 12 врачей аллергологов-иммунологов. В формате удалённого заполнения анкеты были опрошены 11 экспертов, и ещё 1 эксперт был опрошен устно. Группу из 11 экспертов просили самостоятельно заполнить анкету, состоящую из 2 частей и включающую 10 вопросов. В первой части экспертов просили дать ответ о перечне препаратов, применяемых для лечения АР в смешанной популяции пациентов, и вероятностях их назначения. Во второй части экспертов просили сообщить о диагностических процедурах, необходимых для установления диагноза БА; частоте госпитализаций пациента в год в зависимости от тяжести БА (отдельно для детей и взрослых); частоте амбулаторных посещений врача-пульмонолога в год в зависимости от тяжести БА (отдельно для детей и взрослых); перечне препаратов для лечения БА в зависимости от тяжести БА (для объединённой популяции детей и взрослых). В модели использовались усреднённые значения ответов экспертов. Отдельно опрошенный эксперт предоставил сведения о средней частоте обострений БА в зависимости от её тяжести (для объединённой популяции детей и взрослых) и средней длительности обострения.

Результаты

Результаты расчёта затрат на препараты для проведения сАСИТ представлены в табл. 1. В расчётах учитывалось, что, исходя из дизайна исследования P. Devillier и соавт. (2019) [9], длительность курса сАСИТ составит 2 года. В оставшиеся 3 года наблюдения пациенты будут получать только терапию в связи с АР и БА. Представленные затраты на каждый из рассмотренных МНН учитывают долю данного МНН в структуре обращения на рынке Российской Федерации.

Затраты на симптоматическую терапию АР и риноконъюнктивита учитывали перечень применяемых групп препаратов и частоту их приёма по данным P. Devillier и соавт. (2019) [9]. Перечень МНН, входящих в классы, был определён в ходе экспертного опроса. Итоговая величина затрат на 1 год и 5 лет терапии АР на 1 пациента представлены в табл. 2.

Расчёты затрат на терапию БА учитывали структуру степеней тяжести БА для детей и взрослых по результатам экспертного опроса (табл. 3).

Результаты расчёта затрат на амбулаторные посещения в связи с БА, на госпитализации по причине

Таблица 1. Результаты расчёта затрат на проведение курса сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии для одного пациента в течение 2 лет**Table 1. Sublingual immunotherapy costs for 1 patient over 2 years**

МНН	Доля МНН, %	Затраты, руб.
Аллергены трав пыльцевые	10,66	10 812,15
Аллергены бытовые	7,96	7629,70
Аллергены деревьев пыльцевые	69,87	44 883,10
Аллергоиды трав пыльцевые	3,55	3059,30
Аллергоиды бытовые	7,96	13 486,75
Усреднённая стоимость курса лечения препаратом для сАСИТ		79 871,00

Примечание. МНН — международное непатентованное наименование лекарственных средств; сАСИТ — сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия.

Note. МНН — international nonproprietary name of medicines; сАСИТ — sublingual allergen-specific immunotherapy.

Таблица 2. Результаты расчёта затрат на лечение аллергического ринита на одного пациента**Table 2. Total costs of allergic rhinitis treatment per patient**

Параметр	Группа сАСИТ + симптоматическая терапия	Группа симптоматической терапии
Затраты за 1 год, руб.	5006,39	15 098,41
Затраты за 5 лет, руб.	25 031,96	75 492,04

Примечание. сАСИТ — сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия.

Note. сАСИТ — sublingual allergen-specific immunotherapy.

Таблица 3. Распределение случаев бронхиальной астмы по степени тяжести по данным экспертного опроса**Table 3. Distribution of asthma in population by severity according to expert survey**

Степень тяжести	Распространённость бронхиальной астмы, %		
	у детей	у взрослых	в смешанной популяции
Лёгкая	45	36	41
Среднетяжёлая	44	35	39
Тяжёлая	11	29	20

БА и стоимость лекарственной терапии приведены в табл. 4–6 соответственно.

За 5-летний период моделирования затраты на одного пациента при применении сАСИТ в комбинации с симптоматической терапией составили 166 711,93 руб., при симптоматической терапии — 101 700,35 руб. Показатель CER сАСИТ в комбинации с симптоматической терапией составил 193 177,20 руб. на 1 предотвращённый случай БА, а для симптоматической терапии — 122 530,55 руб. на 1 предотвращённый случай БА. Таким образом, стоимость 1 предотвращённого случая БА при применении сАСИТ в комбинации с симптоматической терапией на 57,7% больше, чем при симптоматической терапии. Данный результат обоснован, так как технология сАСИТ является более эффективной и более затратной, однако невозможно сделать однозначный вывод о том, насколько экономически целесообразным является увеличение затрат в связи с её применением.

Основным результатом анализа «затраты-полезность» является показатель ICUR, который составил

567 365,48 руб. за 1 дополнительный QALY при проведении сАСИТ в комбинации с симптоматической терапией по сравнению только с симптоматической терапией у детей и взрослых. Полученное значение 567 365,48 руб. за 1 дополнительный QALY меньше значения рассчитанного показателя порога готовности платить (3-кратный ВВП на душу населения) 2 248 898,50 руб. В связи с этим можно сделать вывод, что рассматриваемая технология сАСИТ в комбинации с симптоматической терапией по сравнению только с симптоматической терапией потенциально является экономически эффективной у детей и взрослых с АР.

Согласно результатам анализа чувствительности, значительное влияние на итоговые показатели CER оказывает не только стоимость сАСИТ, но и показатели её эффективности, в частности частота развития БА, которые оказывают наибольшее влияние на итоговые результаты. Так, изменение стоимости проведения сАСИТ в диапазоне от -15 до +15% вызывало изменение значения CER в пределах $\pm 8,45\%$, а изменение эффективности — в пределах от -6,87

Таблица 4. Затраты на амбулаторные обращения по поводу бронхиальной астмы**Table 4. Costs for outpatient visits for bronchial asthma**

Параметр	Тяжесть бронхиальной астмы		
	Лёгкая	Среднетяжёлая	Тяжёлая
Частота амбулаторных обращений, случаев в год на 1 человека (экспертный опрос)	0,53	1,28	2,7
Стоимость амбулаторного обращения по поводу заболевания [21], руб.	1414,4		
Затраты в течение 1 года	742,56	1803,36	3818,88
Затраты в течение 5 лет	1856,4	4508,4	9547,2

Таблица 5. Затраты на стационарное лечение бронхиальной астмы**Table 5. Costs of inpatient treatment of bronchial asthma**

Параметр	Тяжесть бронхиальной астмы		
	Лёгкая	Среднетяжёлая	Тяжёлая
Частота госпитализаций, случаев в год на 1 человека (экспертный опрос)	0,39	2,16	3,57
Стоимость законченного случая госпитализации [21], руб.	28 204,88		
Затраты в течение 1 года	10 897,34	60 896,9	100 640,14
Затраты в течение 5 лет	27 243,35	152 242,26	251 600,36

Таблица 6. Результаты расчёта средних затрат на лекарственную терапию бронхиальной астмы**Table 6. Average costs of drug therapy for bronchial asthma**

Параметры	Тяжесть бронхиальной астмы		
	Лёгкая	Среднетяжёлая	Тяжёлая
Стоимость суток терапии, руб.	55,23	107,40	89,95
Стоимость 1 года терапии, руб.	303,78	1772,15	2473,68
Стоимость 2,5 лет терапии (5-летний горизонт моделирования) с учётом распределения по степени тяжести бронхиальной астмы, руб.	308,52	1750,00	1229,11
Итого, руб.	3287,63		

до +7,2%. Влияние изменения показателя «время до развития БА» вызывало колебания значения CER для сАСИТ в диапазоне $\pm 4,65\%$. Оценка изменения значения показателя CER для симптоматической терапии, в свою очередь, показала, что значительное влияние на его значение оказывает изменение значений показателей эффективности симптоматической терапии и времени до начала БА. Так, изменение вероятности развития БА от -15 до +15% вызывало изменение значения CER в диапазоне от -13,93 до +14,82%, времени до начала БА — в диапазоне $\pm 11,29\%$.

Оценка изменения значения показателя ICUR показала, что наибольшее влияние оказывают качество жизни пациентов с АР при приёме симптоматической терапии (от -84,55 до -221,26%), качество жизни пациентов при приёме сАСИТ (от -65,59 до -121,19%), качество жизни пациентов с АР и БА (от -8,69 до +6,76%), стоимость проведения сАСИТ ($\pm 18,43\%$), эффективность сАСИТ (от -16,41

до 17,28%), эффективность симптоматической терапии (от -19,19 до +19,93%) и время до начала развития БА (от -12,57 до +18,2%).

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Настоящее КЭИ является первым отечественным исследованием, в котором учтено влияние сАСИТ на вероятность развития БА, поэтому в итоговых результатах учтено влияние терапии не только на течение АР, но и профилактический эффект в отношении БА. Важно также отметить, что в настоящей работе рассматривался не отдельный препарат для проведения сАСИТ, а вся совокупность препаратов на рынке Российской Федерации.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов. В частности,

ограничения связаны с данными, которые были использованы при создании модели. Так, клиническое исследование, из которого было извлечено значение показателя эффективности сАСИТ в комбинации с симптоматической терапией, имеет ряд ограничений. В первую очередь, исследование Р. Devillier и соавт. (2019) [9] не является отечественным — проведено во Франции, то есть в условиях, которые отличаются от российских по спектру аллергенов, длительности и интенсивности сезона пыления, а также спектру сенсibilизации участников. Помимо этого, в публикации не представлено достаточного количества данных о составе и схемах терапии АР и БА, которые потенциально могут оказывать влияние на частоту развития и выраженность БА, в связи с чем в рамках данного КЭИ для восполнения отсутствия данных для некоторых показателей модели были использованы результаты экспертного опроса. Экспертный опрос как метод имеет свои недостатки, связанные в том числе с уровнем достоверности получаемых данных и объёмом выборки, что также может привести к смещению результатов.

Исследование Р. Devillier и соавт. (2019) [9] является ретроспективным когортным, поэтому уровень достоверности его результатов ниже в сравнении с результатами рандомизированных контролируемых испытаний. Более того, оценка частоты развития БА в работе Р. Devillier и соавт. (2019) [9] основана на суррогатном исходе — частоте выписки рецептов для лечения БА, что является менее точным способом оценки истинной частоты развития БА по сравнению с клиническим осмотром.

Период наблюдения 5 лет (2 года лечения и 3 года наблюдения) не является идеальным в рамках оценки пролонгированного профилактического эффекта. В мировой практике АСИТ проводится в течение 3–5 лет — до уменьшения интенсивности симптомов или полного их исчезновения, уменьшения потребности в симптоматической терапии и самое главное — достижения длительной ремиссии по окончании лечения, в среднем в течение 5–7 лет с целью профилактики развития более тяжёлых форм заболевания и расширения спектра сенсibilизации. Так, по результатам проспективного исследования М. Marogna и соавт. (2010) [21], в котором оценивался долгосрочный эффект сАСИТ, полученный после лечения в течение 3; 4 или 5 лет, ремиссия сохранялась в течение 7–8 лет. В исследовании принимали участие пациенты с респираторной аллергией, которые были моносенсibilизированы к пылевым клещам; длительность наблюдения составила 15 лет. Испытуемые были разделены на 4 группы: первая группа получала симптоматическую медикаментозную терапию, три другие — сАСИТ в течение 3; 4 или 5 лет. Клинический эффект (оценка симптомов и потребления

симптоматической терапии) считался сохраняющимся до тех пор, пока клинические показатели оставались на уровне ниже 50% от исходного значения, затем пациенты проходили ещё один курс лечения. У пациентов, получавших сАСИТ в течение 3 лет, клиническая польза сохранялась в течение 7 лет. У тех, кто получал иммунотерапию в течение 4 или 5 лет, клиническая польза сохранялась в течение 8 лет. Появление новой сенсibilизации в течение 15 лет наблюдалось у 100% контрольных пациентов и менее чем у 1/4 пациентов, получавших сАСИТ (21; 12 и 11% соответственно). Второй курс сАСИТ принёс пользу быстрее, чем первый. Данное исследование является самым продолжительным по периоду наблюдения.

В другом долгосрочном исследовании U. Wahn и соавт. (2019) [10] оценивалась эффективность АСИТ (сАСИТ и пАСИТ) в дополнение к симптоматической терапии по сравнению только с симптоматической терапией. Источником данных послужил ретроспективный анализ медицинской базы данных в Германии. Период наблюдения составил 6 лет по окончании лечения. В течение исследуемого периода более половины участников (64,5%), получавших АСИТ, не применяли симптоматическую терапию, в сравнении с 47,4% пациентов, которые использовали только симптоматическую терапию; 49,1% участников группы АСИТ не принимали противоастматическую терапию в сравнении с 35,1% участников контрольной группы. АСИТ позволила достичь ремиссии вплоть до 6 лет после прекращения лечения, в течение которых значительно снижалось потребление симптоматической терапии астмы и ринита, а также заметно снижался риск начала приёма новых противоастматических средств. Таким образом, опираясь на результаты данных исследований, можно предположить, что экономическая эффективность в длительной перспективе наблюдения будет значительно выше, чем показанная в данном исследовании. Установление клинико-экономической эффективности АСИТ в течение периода, превышающего 5 лет, является перспективной задачей для дальнейших клинико-экономических исследований.

При интерпретации результатов расчёта стоимости лекарственной терапии БА следует учитывать, что в расчётах учтена стоимость терапии только в период обострений БА, в то время как стоимость базисной терапии не была учтена. Отказ от учёта базисной терапии обусловлен объективными сложностями в сборе надёжных данных о реальной клинической практике. Расчёт стоимости базисной терапии без учёта снижения приверженности лечению сопряжён с рисками переоценки действительных затрат на базисную терапию БА. Текущий вариант расчётов следует рассматри-

вать как консервативный сценарий, при котором клиничко-экономическая эффективность сАСИТ занижена. Учёт корректной стоимости базисной терапии можно рассматривать как актуальную задачу при проведении последующих клиничко-экономических исследований АСИТ.

Дополнительным ограничением являлось то, что значения качества жизни, используемые для расчётов QALY, были получены не на российской популяции и не учитывали предпочтений российской популяции. При отсутствии национальных тарифов для определения качества жизни, связанного со здоровьем, использование зарубежных тарифов является одним из подходов к определению качества жизни, связанного со здоровьем. Данный подход является не самым оптимальным, так как различные популяции по-разному оценивают качество жизни, связанное со здоровьем, и использование зарубежных тарифов может приводить к смещённой оценке.

Заключение

Проведённое КЭИ позволило рассчитать экономические последствия применения сАСИТ у детей и взрослых с учётом того, что сАСИТ будет влиять не только на течение АР (в модели учитывалось постепенное снижение потребления симптоматической терапии в группе сАСИТ, что косвенно указывает на снижение выраженности симптомов АР), но и снижать риск развития БА. Таким образом, в процессе исследования была определена стоимость 1 предотвращённого случая БА при применении сАСИТ в комбинации с симптоматической терапией, которая оказалась на 57,7% больше, чем при симптоматической терапии. Данный результат обоснован тем, что рассматриваемая технология сАСИТ является более эффективной и более затратной. Основным результатом анализа «затраты-полезность» является показатель ICUR, который составил 567 365,48 руб. за 1 дополнительный QALY при проведении сАСИТ в комбинации с симптоматической терапией по сравнению только с симптоматической терапией у детей и взрослых. Полученное значение 567 365,48 руб. за 1 дополнительный QALY значительно меньше значения рассчитанного показателя порога готовности платить, который составляет 2 248 898,50 руб. В связи с этим можно сделать вывод, что рассматриваемая технология сАСИТ в комбинации с симптоматической терапией по сравнению только с симптоматической терапией потенциально является экономически эффективной у детей и взрослых с АР в период наблюдения 5 лет. Учитывая данные зарубежных исследований по эффективности АСИТ с более длительным периодом наблюдения, чем в публикации, по которой проводилось КЭИ, можно прогнозировать большую экономическую выгоду в более долгосрочной

перспективе. Подтверждение данных прогнозов требует проведения новых клиничко-экономических исследований с оценкой более длительного периода наблюдения.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

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 проведением исследования и публикацией настоящей статьи.

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

Вклад авторов. В.А. Лемешко — разработка концепции исследования, планирование исследования, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, выполнение расчётов, подготовка и написание текста статьи; С.С. Ратушняк, Ф.В. Горкавенко — планирование исследования, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, выполнение расчётов, подготовка и написание текста статьи; Е.В. Назарова — разработка концепции исследования, планирование исследования, написание текста и редактирование статьи; Н.И. Ильина, В.В. Омеляновский — разработка концепции исследования, редактирование статьи. Все авторы подтверждают ответственность 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. V.A. Lemeshko — oversaw the project, designed the study, performed systematic literature review, performed calculations, wrote the manuscript with input from all authors; S.S. Ratushnyak, F.V. Gorkavenko — designed the study, performed systematic literature review, performed calculations, wrote the manuscript with input from all authors; E.V. Nazarova — oversaw the project, designed the study, wrote the manuscript with input from all authors, edited the manuscript; N.I. Ilina, V.V. Omelyanovskiy — oversaw the project, edited the manuscript. 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

1. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Национальная медицинская ассоциация

- оториноларингологов, Союз педиатров России. Клинические рекомендации «Аллергический ринит». 2019. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis-project.pdf. Дата обращения: 06.11.2021.
2. Shaaban R., Zureik M., Soussan D., et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study // *Lancet*. 2008. Vol. 372, N 9643. P. 1049–1057. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61446-4
 3. Bousquet J., Schünemann H.J., Samolinski B., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012. Vol. 130, N 5. P. 1049–1062. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.053
 4. Guerra S., Sherrill D.L., Martinez F.D., Barbee R.A. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002. Vol. 109, N 3. P. 419–425. doi: 10.1067/mai.2002.121701
 5. Valero A., Pereira C., Loureiro C., et al. Interrelationship between skin sensitization, rhinitis, and asthma in patients with allergic rhinitis: a study of Spain and Portugal // *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*. 2009. Vol. 19, N 3. P. 167–172.
 6. Lombardi C., Passalacqua G., Gargioni S., et al. The natural history of respiratory allergy: a follow-up study of 99 patients up to 10 years // *Respiratory Medicine*. 2001. Vol. 95, N 1. P. 9–12. doi: 10.1053/rmed.2000.0945
 7. Zielen S., Devillier P., Heinrich J., et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 1. P. 165–177. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13213>
 8. Schmitt J., Schwarz K., Stadler E., Wüstenberg E.G. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: results from a large retrospective cohort study // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015. Vol. 136, N 6. P. 1511–1516. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.038
 9. Devillier P., Molimard M., Ansolabehere X., et al. Immunotherapy with grass pollen tablets reduces medication dispensing for allergic rhinitis and asthma: a retrospective database study in France // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 7. P. 1317–1326. doi: 10.1111/all.13705
 10. Wahn U., Bachert C., Heinrich J., et al. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 3. P. 594–604. doi: 10.1111/all.13598
 11. Курбачева О.М., Павлова К.С., Козулина И.Е. Аллергенспецифическая иммунотерапия: история, методы и новые возможности // *Медицинский совет*. 2013. № 3-2. С. 10–19.
 12. Курбачева О.М. Фармакоэкономический анализ аллергенспецифической иммунотерапии // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2007. № 3. С. 8–15.
 13. Ушакова Д.В., Дрынов Г.И., Тихомирова С.В., Сластишенская И.Е. Клиническая и экономическая эффективность аллергенспецифической иммунотерапии при атопической бронхиальной астме // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2014. № 2. С. 25–29.
 14. Гушин И.С., Курбачева О.М., Павлова К.С. Экономическая целесообразность аллергенспецифической иммунотерапии // *Пульмонология*. 2005. № 5. С. 46–52. doi: 10.18093/0869-0189-2005-0-5-46-52
 15. Собко Е.А., Гордеева Н.В., Крапошина А.Ю., и др. Клиническая эффективность и фармакоэкономический анализ аллергенспецифической иммунотерапии у пациентов с аллергической бронхиальной астмой легкого и средне-тяжелого течения // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2015. Т. 8, № 2. С. 29–37. doi: 10.17749/2070-4909.2015.8.2.029-037
 16. Трифонова Т.А., Попова Л.Ю., Алеманова Г.Д., Бобкова Е.В. Клинико-экономическая эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии у детей с аллергическим ринитом // *Практическая медицина*. 2015. № 7. С. 78–83.
 17. Poole C.D., Bannister C.A., Andreasen J.N., et al. Estimation of health-related utility (EQ-5D index) in subjects with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to evaluate health gain associated with sublingual grass allergen immunotherapy // *Health and Quality of Life Outcomes*. 2014. Vol. 12, N 1. P. 99. doi: 10.1186/1477-7525-12-99
 18. Sullivan P.W., Kavati A., Ghushchyan V.H., et al. Impact of allergies on health-related quality of life in patients with asthma // *Journal of Asthma*. 2020. Vol. 57, N 11. P. 1263–1272. doi: 10.1080/02770903.2019.1645168
 19. Клифар. Коммерческая база данных. Режим доступа: <http://www.cliphar.ru/>. Дата обращения: 06.11.2021.
 20. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма». 2019. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf. Дата обращения: 06.11.2021.
 21. Marogna M., Spadolini I., Massolo A., et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010. Vol. 126, N 5. P. 969–975. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.030

REFERENCES

1. The Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, the National Medical Association of Otorhinolaryngologists, the Union of Pediatricians of Russia. Clinical recommendations «Allergic rhinitis». 2019. (In Russ). Available from: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis-project.pdf. Accessed: 06.11.2021.
2. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *The Lancet*. 2008;372(9643):1049–1057. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61446-4
3. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1049–1062. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.053
4. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(3):419–425. doi: 10.1067/mai.2002.121701
5. Valero A, Pereira C, Loureiro C, et al. Interrelationship between skin sensitization, rhinitis, and asthma in patients with allergic rhinitis: a study of Spain and Portugal. *J Inv Allergol Clin Immunol*. 2009;19(3):167–172.
6. Lombardi C, Passalacqua G, Gargioni S, et al. The natural history of respiratory allergy: a follow-up study of 99 patients up to 10 years. *Respir Med*. 2001;95(1):9–12. doi: 10.1053/rmed.2000.0945
7. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and re-

- duces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2017;73(1):165–177. doi: 10.1111/all.13213
8. Schmitt J, Schwarz K, Stadler E, Wüstenberg EG. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: results from a large retrospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1511–1516. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.038
 9. Devillier P, Molimard M, Ansolabehere X, et al. Immunotherapy with grass pollen tablets reduces medication dispensing for allergic rhinitis and asthma: a retrospective database study in France. *Allergy*. 2019;74(7):1317–1326. doi: 10.1111/all.13705
 10. Wahn U, Bachert C, Heinrich J, et al. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2018;74(3):594–604. doi: 10.1111/all.13598
 11. Kurbacheva O, Pavlova K, Kozulina I. Allergen-specific immunotherapy: history, methods and new options. *Medicinskii Sovet*. 2013;(3-2):10–19. (In Russ).
 12. Kurbacheva O. Pharmacoeconomical analysis of allergen-specific immunotherapy. *Problemy Standartizatsii v Zdravoohraneni*. 2007;(3):8–15. (In Russ).
 13. Ushakova D, Drinov G, Tikhomirova S, Slastushenskaya I. Clinical and economic effectiveness of allergen-specific immunotherapy in atopic bronchial asthma. *Kremlevskaia Medicina. Klinicheskii vestnik*. 2014;(2):25–29. (In Russ).
 14. Gushchin I, Kurbacheva O, Pavlova K. Economic rationality of allergen-specific immunotherapy. *Pulmonologiya*. 2005;(5):46–52. (In Russ). doi: 10.18093/0869-0189-2005-0-5-46-52
 15. Sobko E, Gordeeva N, Kraposhina A, et al. Clinical efficiency and the pharmacoeconomic analysis of allergen immunotherapy at patients with mild and moderate allergic bronchial asthma. *Farmakoekonomika*. 2015;8(2):29–37. (In Russ). doi: 10.17749/2070-4909.2015.8.2.029-037
 16. Trifonova T, Popova L, Alemanova G, Bobkova E. Clinical and economic efficacy of sublingual allergen-specific immunotherapy in children with allergic rhinitis. *Prakticheskaya Medicina*. 2015;92(7):78–83. (In Russ).
 17. Poole CD, Bannister CA, Andreasen JN, et al. Estimation of health-related utility (EQ-5D index) in subjects with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to evaluate health gain associated with sublingual grass allergen immunotherapy. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12(1):99. doi: 10.1186/1477-7525-12-99
 18. Sullivan PW, Kavati A, Ghushchyan VH, et al. Impact of allergies on health-related quality of life in patients with asthma. *J Asthma*. 2019;57(11):1263–1272. doi: 10.1080/02770903.2019.1645168
 19. Klifar. Commercial database. (In Russ). Available from: <http://www.cliphar.ru/>. Accessed: 06.11.2021.
 20. Russian Respiratory Society. Clinical recommendations “Bronchial asthma”. 2019. (In Russ). Available from: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf. Accessed: 06.11.2021.
 21. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):969–975. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.030

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Горкавенко Филипп Васильевич;

адрес: Россия, 109028, Москва, Хохловский пер., вл. 10, стр. 5;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4586-2451>;

eLibrary SPIN: 4274-4456; e-mail: fill-gor@yandex.ru

Соавторы:

Лемешко Валерия Александровна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7452-6940>;

eLibrary SPIN: 6391-6847;

e-mail: lera.lemeschko@yandex.ru

Ратушняк Светлана Сергеевна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7967-5112>;

eLibrary SPIN: 7419-7690; e-mail: svetlanarshk@gmail.com

Назарова Евгения Валерьевна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0380-6205>;

eLibrary SPIN: 4788-7407; e-mail: evallergo@yandex.ru

Наталья Ивановна Ильина, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;

eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru

Омельяновский Виталий Владимирович,

д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>;

eLibrary SPIN: 1776-4270; e-mail: vvo@rosmedex.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Filipp V. Gorkavenko; address: Khohlovsky lane 10, bldg. 5, Moscow 109028, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4586-2451>;

eLibrary SPIN: 4274-4456;

e-mail: fill-gor@yandex.ru

Co-authors:

Valeriya A. Lemeshko;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7452-6940>;

eLibrary SPIN: 6391-6847;

e-mail: lera.lemeschko@yandex.ru

Svetlana S. Ratushnyak;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7967-5112>;

eLibrary SPIN: 7419-7690; e-mail: svetlanarshk@gmail.com

Evgeniya V. Nazarova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0380-6205>;

eLibrary SPIN: 4788-7407; e-mail: evallergo@yandex.ru

Natalia I. Ilina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;

eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru

Vitaly V. Omelyanovskiy, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>;

eLibrary SPIN: 1776-4270;

e-mail: vvo@rosmedex.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1461>

Календарь палинации растений Южного берега Крыма и возможности элиминационной терапии на курорте

С.Н. Беляева¹, М.Е. Пирогова², М.И. Говорун¹

¹ Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И.М. Сеченова, Ялта, Российская Федерация

² Симферопольская поликлиника № 4, Симферополь, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

ОБОСНОВАНИЕ. Пыльца растений может влиять на результаты климато- и элиминационной терапии респираторных аллергических заболеваний. Разнообразие флоры, малоизученность распространённости и этиологии поллиноза на Южном берегу Крыма определяют необходимость аэропаллинологических исследований этого региона для оптимизации лечения и реабилитации больных с респираторной сенсibilизацией.

ЦЕЛЬ — определить периоды, потенциально неблагоприятные для пребывания на Южном берегу Крыма больных с пыльцевой сенсibilизацией; разработать календарь палинации растений Ялтинского курорта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследования проводились в прибрежном и предгорном районах Ялты в 2011–2013 гг. Материал исследования — пыльца растений, пассивно оседавшая из воздуха на стёкла-ловушки. Содержание пыльцы в воздухе определялось гравиметрическим методом. Таксономическая принадлежность пыльцы устанавливалась с использованием коллекции пыльцы растений Южного берега Крыма.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В воздухе Ялты идентифицировано 19 таксонов пыльцы, из них 10 — с сенсibilизирующими свойствами. Кипарис (49,7% пыльцы от среднегодовой суммы) и большинство лиственных деревьев с аллергенной пыльцой (4,7%) интенсивно пылили в марте-апреле, злаки (1,6%) — в мае, сорные травы (1,6%) — в конце августа-начале сентября. Пыльца берёзы и ольхи не обнаружена. В воздухе прибрежного района курорта выявлено в среднем в 2,2 раза меньше пыльцы, чем в воздухе предгорного района. Разработан календарь палинации растений Ялтинского курорта для прогнозирования неблагоприятных аэропаллинологических периодов и оптимизации лечения и реабилитации больных с пыльцевой сенсibilизацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Для пребывания на Южном берегу Крыма больных с пыльцевой сенсibilизацией наименее благоприятен период интенсивного пыления кипариса в марте-апреле. Злаки в мае и сорные травы в конце августа — начале сентября создают незначительную пыльцевую нагрузку. Наилучшие условия для лечения и реабилитации пациентов с респираторной аллергией выявлены в прибрежном районе курорта. Отсутствие в воздухе пыльцы берёзы и ольхи способствует проведению элиминационной терапии поллиноза на Ялтинском курорте.

Ключевые слова: Южный берег Крыма; климатический курорт; пыльца растений; календарь палинации; поллиноз; элиминационная терапия

Для цитирования: Беляева С.Н., Пирогова М.Е., Говорун М.И. Календарь палинации растений Южного берега Крыма и возможности элиминационной терапии на курорте // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 4. С. 18–28. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1461>

Plant pollination calendar of the Southern Coast of Crimea and elimination therapy at the resort

S.N. Belyaeva¹, M.E. Pirogova², M.I. Govorun¹

¹ Academic scientific-research Institute of physical treatment methods, medical climatology and rehabilitation named after I.M. Sechenov, Yalta, Russian Federation

² Simferopol Polyclinic No 4", Simferopol, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Plant pollen can influence the climatotherapy and elimination therapy results of respiratory allergic diseases. Flora diversity and the poorly studied prevalence and etiology of pollinosis on the Southern Coast of Crimea determine the need for aeropalynological studies of this region to optimize the treatment and rehabilitation of patients with respiratory sensitization.

AIMS: To determine the potentially unfavorable periods for the stay of patients with pollen sensitization on the Southern Coast of the Crimea and develop a plant pollination calendar of the Yalta resort

MATERIALS AND METHODS: The research was conducted in the coastal and foothill area of Yalta in 2011–2013. The study determined the content of pollen in plants that are passively deposited from the air onto the glasses-traps using the gravimetric method. The taxonomic belonging of the pollen was established by collecting the plant pollen of the Southern Coast of Crimea.

RESULTS: A total of 19 pollen taxa have been identified in the air of Yalta, of which 10 had sensitizing properties. Cypress (49.7% of pollen of the average annual amount) and most deciduous trees with allergenic pollen (4.7% of pollen) were intensively pollinated in March–April, Poaceae grasses (1.6% of pollen) in May, and weed grasses (1.6% of pollen) in late August to early September. Birch and alder pollen was not detected. On average, 2.2 times less pollen was detected in the coastal area air of the resort than in the foothill area. The plant pollination calendar of the Yalta resort has been developed.

CONCLUSIONS: The intensive cypress pollination period in March–April is least favorable for patients with pollen sensitization to stay on the Southern Coast of the Crimea. Poaceae in May and weeds in late August to early September create an insignificant pollen load. A plant pollination calendar has been developed to predict unfavorable aeropalino-logical periods and optimize the treatment and rehabilitation of patients with pollen sensitization in the Yalta resort. The best conditions for the treatment and rehabilitation of patients with respiratory allergies have been identified in the coastal area of the resort. The absence of birch and alder pollen in the air contributes to the elimination therapy at the Yalta resort.

Keywords: Southern Coast of Crimea; climate resort; plant pollen; pollination calendar; pollinosis; elimination therapy

For citation: Belyaeva SN, Pirogova ME, Govorun MI. Plant pollination calendar of the Southern Coast of Crimea and elimination therapy at the resort. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(4):18–28. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1461>

Статья поступила 24.05.2021
Received: 24.05.2021

Принята к печати 02.11.2021
Accepted: 02.11.2021

Опубликована 26.11.2021
Published: 26.11.2021

Обоснование

Различными проявлениями поллиноза (аллергический ринит и конъюнктивит, бронхиальная астма, ангиоотёк и др.) страдает до 24% населения России [1]. Его распространённость и этиология на Южном берегу Крыма (ЮБК) изучены недостаточно [2].

ЮБК с расположенными на нём курортами Большой Ялты — единственный регион России с сухим субтропическим климатом средиземноморского типа [3]. Воздух, насыщенный фитонцидами растений, аэрозолями морских солей, лёгкими ионами, и тёплое море предопределили традиционное (с последней трети XIX века) использование ЮБК для климатолечения и реабилитации бронхолёгочных больных, а отсутствие берёзы и ольхи — для элиминационной терапии (с 70-х годов XX века) [4]. Эффективность климатотерапии в значительной мере определяется качеством воздушной среды [4], поэтому на таких курортах широко применяется аэро-респираторная терапия (воздушные ванны, дозированные физические нагрузки на свежем воздухе, гелио- и талассотерапия).

Одним из аэрополлютантов является пыльца растений (более 700 видов), способная оказывать на организм сенсibilизирующее действие [5]. Флора ЮБК включает свыше 1000 видов интроду-

центов и большую часть из 2500 видов крымских дикоросов [6]. Значительная пыльцевая нагрузка в этом регионе в периоды интенсивной палинации растений создаёт риск сенсibilизации или обострения респираторных аллергических заболеваний, диагностика и лечение которых во многом зависят от результатов аэропаллинологического мониторинга. Такие наблюдения позволяют выявлять причинно-значимые аэроаллергены, определять периоды их повышенного содержания в воздухе и составлять календари палинации растений для оптимизации сроков и тактики персонализированного лечения и реабилитации больных с пыльцевой сенсibilизацией, профилактики осложнений и гибкого регулирования сроков специфической иммунотерапии [7].

Цель — определить периоды, потенциально неблагоприятные для пребывания на Южном берегу Крыма больных с пыльцевой сенсibilизацией; разработать календарь палинации растений Ялтинского курорта.

Материал и методы

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое проспективное сплошное неконтролируемое исследование.

Условия проведения

Исследование выполнено в научно-исследовательском отделе пульмонологии ГБУЗ «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова» Минздрава Республики Крым в рамках плановой научно-исследовательской работы «Использование аэропалеонтологического мониторинга города Ялты для повышения эффективности санаторно-курортного лечения в прибрежном и предгорном районах г. Ялты».

Продолжительность исследования

Продолжительность исследования — 2011–2013 гг. Наблюдения проведены по стандартной европейской методике [8]. Поскольку в условиях субтропического климата ЮБК палинация растений происходит непрерывно в течение круглого года, наблюдения велись без перерывов, начиная с 03.01.2011 по 29.12.2013 включительно.

Описание вмешательства

Аэропалеонтологические исследования проводились в прибрежном (ул. Щербака) и предгорном (ул. Мухина) районах г. Ялты гравиметрическим методом с еженедельной заменой экспонированных стёкол-ловушек с использованием пыльцеуловителя Дюрама [9] согласно рекомендациям Ю.М. Посевинной [10], и включали улавливание оседающей из воздуха пыльцы, её идентификацию, количественное определение путём визуального подсчёта в поле зрения микроскопа количества пыльцевых зёрен (ПЗ) каждого таксона и их суммарного количества, а также разработку календаря палинации растений в воздухе г. Ялты.

Пыльцеуловители Дюрама устанавливали на высоте 10–20 м на крышах зданий. На поверхность стёкол перед их экспонированием наносили тонкий слой вазелинового масла. После экспонирования стёкла заменяли новыми. Исследуемые образцы не окрашивали ввиду отсутствия необходимости дифференцирования живых и мёртвых ПЗ.

Основной исход исследования

За период наблюдения собрано и исследовано 312 аэропалеонтологических проб. Полученные данные занесены в электронный рабочий журнал и таблицы.

Дополнительные исходы исследования

Календарь палинации построен в виде таблицы на основе результатов аэропалеонтологических исследований, полученных в прибрежном и предгорном районах и усреднённых за весь период наблюдений по городу в целом.

Методы регистрации исходов

Подсчёт осевших из воздуха ПЗ проводили с применением микроскопа LUMAM (АО «ЛОМО»

Санкт-Петербург, Россия) при увеличении 280. Анализировали 100% общей площади препарата (12,5 см² поверхности стекла) с последующим перерасчётом на 1 см². Учитывались только неразрушенные ПЗ. Подсчитывали количество осевших за неделю ПЗ каждого таксона, а также суммарное количество всех осевших ПЗ.

Идентификацию таксономической принадлежности ПЗ осуществляли с использованием предварительно созданной коллекции пыльцы растений. Ввиду значительной морфологической схожести ПЗ близких видов их таксономическая принадлежность в большинстве случаев определялась до рода, а в некоторых случаях — до семейства.

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался. За период наблюдения собрано и исследовано 312 аэропалеонтологических проб. Для статистической обработки данных и построения графиков использованы прикладные компьютерные программы Microsoft 2007, Excel. Вычисляли средние арифметические величины и их стандартные отклонения ($M \pm SD$).

Результаты

Объекты исследования

Объектом исследования служил качественный и количественный состав пыльцы растений, содержащейся в воздухе прибрежного и предгорного районов г. Ялты.

Основные результаты исследования

За период исследования в воздухе Ялтинского курорта кроме неидентифицированных ПЗ (НПЗ) обнаружена пыльца растений 19 таксонов: хвойных деревьев (кипариса *Cupressus*, туи западной *Thuja occidentalis*, можжевельника *Juniperus*, сосны *Pinus*, кедра *Cedrus*, тисса ягодного *Taxus baccata*), лиственных деревьев и кустарников (ясеня *Fraxinus*, граба *Carpinus*, ореха грецкого *Juglans regia*, лещины обыкновенной *Corylus avellana*, дуба *Quercus*, тополя *Populus*, бирючины обыкновенной *Ligustrum vulgare*, айланты высочайшего *Ailanthus altissima*, кизила обыкновенного *Cornus mas*, самшита колхидского *Buxus colchica*), трав (злаков *Poaceae*, амброзии *Ambrosia*, других сорных трав); табл. 1. Преобладала пыльца древесно-кустарниковых растений (84,2% от количества идентифицированных таксонов и 88,8% от среднегодовой суммы ПЗ), преимущественно хвойных пород (79,3% от среднегодовой суммы) — кипариса, сосны и кедра. Количество ПЗ лиственных деревьев и кустарников — продуцентов пыльцы с сенсibiliзирующими свойствами (ясеня, лещины, дуба, тополя) — составило 4,7% от среднегодовой суммы, травянистых растений (злаков и сорных трав, в том числе амброзии) — 3,2% (рис. 1).

Таблица 1. Количество пыльники растений различных таксонов, выявленной в воздухе г. Ялты в 2011–2013 гг.
Table 1. The amount of plants pollen of various taxa detected in the air of Yalta in 2011–2013

Название таксона	Количество пыльников зёрен, осевших на 1 см ² стёкол-ловушек																																					
	Абсолютное количество, ед.									% от годовой суммы																												
	2011 г.			2012 г.			2013 г.			Среднегодовое (M±SD)			2011 г.			2012 г.			2013 г.			Среднегодовое (M±SD)																
	п/б	п/г	п/б	п/б	п/г	п/б	п/г	п/б	город	п/г / п/б	п/б	п/г	п/б	п/г	п/б	п/г	п/б	п/г	п/б	п/г	п/б	п/г	п/б	п/г	п/б	п/г	п/б	п/г	п/б	п/г	п/б	п/г	п/б					
ДЕРЕВЬЯ И КУСТАРНИКИ																																						
Кипарис	4175	2583	333	1970	1334	7473	1947±1627	4008±2462	2978±2328	2,1	53,1	32,8	29,3	41,8	59,5	61,8	51,9±13,0	48,8±12,6	49,7±12,6																			
Сосна	1649	2835	35	828	97	2400	594±747	2021±862	1307±1077	3,4	21,0	36,0	3,0	17,6	4,3	19,9	15,9±8,2	24,6±8,2	21,9±11,1																			
Кедр	574	165	495	543	519	136	529±33	281±185	405±182	0,5	7,3	2,1	43,6	11,5	23,1	1,1	14,1±14,9	3,4±4,7	6,8±14,8																			
Ясень	533	75	45	138	18	376	199±237	196±130	198±191	1,0	6,8	1,0	4,0	2,9	0,8	3,1	5,3±2,5	2,4±0,9	3,3±2,0																			
Граб	15	478	-	-	7	245	7±6	241±195	124±181	34,4	0,2	6,1	-	-	0,3	2,0	0,2±0,1	2,9±2,5	2,1±2,2																			
Орех	-	18	-	6	-	619	-	214±286	107±229	-	-	0,2	-	0,1	-	5,1	-	2,6±2,3	1,8±1,9																			
Самшит	35	76	-	13	22	119	19±14	69±44	44±41	3,6	0,4	1,0	-	0,3	1,0	1,0	0,5±0,4	0,8±0,4	0,7±0,4																			
Лещина	138	11	11	45	-	14	50±63	23±15	37±47	0,5	1,7	0,1	1,0	1,0	-	0,1	1,3±0,7	0,3±0,4	0,6±0,6																			
Туя	57	54	-	21	-	3	19±27	26±21	23±24	1,4	0,7	0,7	-	0,5	-	0,0	0,5±0,3	0,3±0,3	0,4±0,3																			
Дуб	-	-	3	23	2	101	2±1	41±42	22±36	20,5	-	-	0,3	0,5	0,1	0,9	0,1±0,1	0,5±0,4	0,4±0,3																			
Тополь	-	88	-	-	-	42	-	43±36	22±33	-	-	1,1	-	-	-	0,4	-	0,5±0,5	0,4±0,4																			
Тисс	-	-	-	10	-	123	-	44±56	22±45	-	-	-	-	0,2	-	1,0	-	0,5±0,4	0,4±0,4																			
Айлант	-	-	-	35	6	12	2±3	16±15	9±12	8,0	-	-	-	0,7	0,3	0,1	0,1±0,1	0,2±0,3	0,1±0,3																			
Можжевельник	28	8	9	5	-	-	12±12	4±3	8±9	0,3	0,4	0,1	0,8	0,1	-	-	0,3±0,3	0,1±0,05	0,1±0,3																			
Бирючина	-	-	28	-	-	-	9±13	-	5±10	-	-	-	-	2,4	-	-	0,2±1,1	-	0,1±0,9																			
Кизил	-	-	-	-	5	-	2±2	-	1±2	-	-	-	-	-	0,2	-	0,1±0,1	-	0,02±0,07																			
ТРАВЫ																																						
Злаки	330	106	-	110	-	15	110±156	77±44	94±115	0,7	4,2	1,4	-	2,3	-	0,1	2,9±2,0	0,9±0,9	1,6±1,5																			
Амброзия	38	179	31	39	16	69	28±9	96±60	62±55	3,4	0,5	2,3	2,7	0,8	0,7	0,6	0,8±1,0	1,2±0,8	1,0±0,9																			
Сорные травы	-	-	-	-	94	136	31±44	45±64	38±56	1,5	-	-	-	-	4,2	1,1	0,8±2,0	0,6±0,5	0,6±1,5																			
ИПЗ	7572	6676	990	3786	2120	11 883	3561±2872	7445±3350	5506±3677	2,1	96,3	84,9	87,1	80,3	94,5	98,3	95,0±4,0	90,6±7,6	92,0±6,5																			
НПЗ	291	1190	146	927	124	201	187±74	773±418	480±419	4,1	3,7	15,1	12,9	19,7	5,5	1,7	5,0±4,0	9,4±7,6	8,0±6,5																			
Всего	7863	7866	1136	4713	2244	12 084	3748±2945	8218±3020	5986±3728	2,2	100	100	100	100	100	100	100	100	100																			

Примечание. п/б — прибрежный район; п/г — предгорный район; ИПЗ — идентифицированные пылевые зёрна; НПЗ — неидентифицированные пылевые зёрна.

Note. п/б — coastal area; п/г — foothill area; ИПЗ — identified pollen grains; НПЗ — unidentified pollen grains.

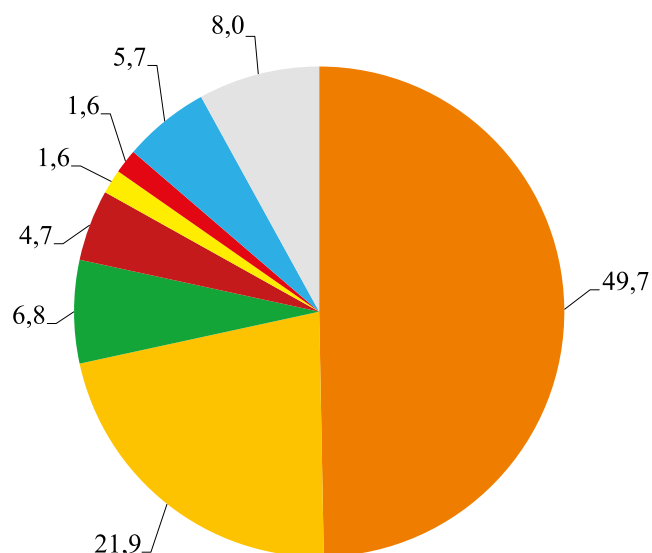


Рис. 1. Среднегодовая аэропалинограмма г. Ялты в 2011–2013 гг., %.

Примечание. ■ — кипарис, ■ — сосна, ■ — кедр, ■ — лиственные деревья с аллергенной пылью (ясень, лещина, дуб, тополь), ■ — злаки, ■ — сорные травы, в том числе амброзия, ■ — прочие деревья и кустарники (граб, орех, айлант, бирючина, кизил, туя, тисс, можжевельник, самшит), ■ — неидентифицированные пыльцевые зёрна.

Fig. 1. Average annual aeropalinogram of the city of Yalta in 2011–2013, %.

Note. ■ — cypress, ■ — pine, ■ — cedar, ■ — deciduous trees with allergenic pollen (ash, hazel, oak, poplar), ■ — Poaceae, ■ — weeds, including ragweed, ■ — other trees and shrubs (hornbeam, walnut, ailanthus, privet, dogwood, thuja, yew, juniper, boxwood), ■ — unidentified pollen grains.

Пыление растений в Ялте носило волнообразный характер. Первая волна — пыление деревьев с середины осени до середины лета (кедр — в сентябре-феврале; кипарис — в ноябре — начале мая; лещина, ясень, тисс, кизил, можжевельник, туя, тополь, орех грецкий — в январе-апреле; граб, самшит — в марте — начале мая; сосна, дуб, айлант, бирючина — в конце апреля — середине июля). Вторая волна, слабовыраженная из-за быстрого высыхания или угнетения трав в период засухи, — пыление

злаков в конце апреля — начале июня. Третья, также слабовыраженная волна, — пыление сорных трав с середины июля до начала ноября (рис. 2).

Наибольшее количество пыльцы в воздухе г. Ялты регистрировалось весной — 79,0% от среднегодовой суммы (максимум в марте). Летом, осенью и зимой в воздухе курорта выявлено значительно меньше ПЗ — соответственно 7,7; 8,6 и 4,7% от среднегодовой суммы (табл. 2). Наибольшее содержание в воздухе пыльцы с сенсibiliзирующими

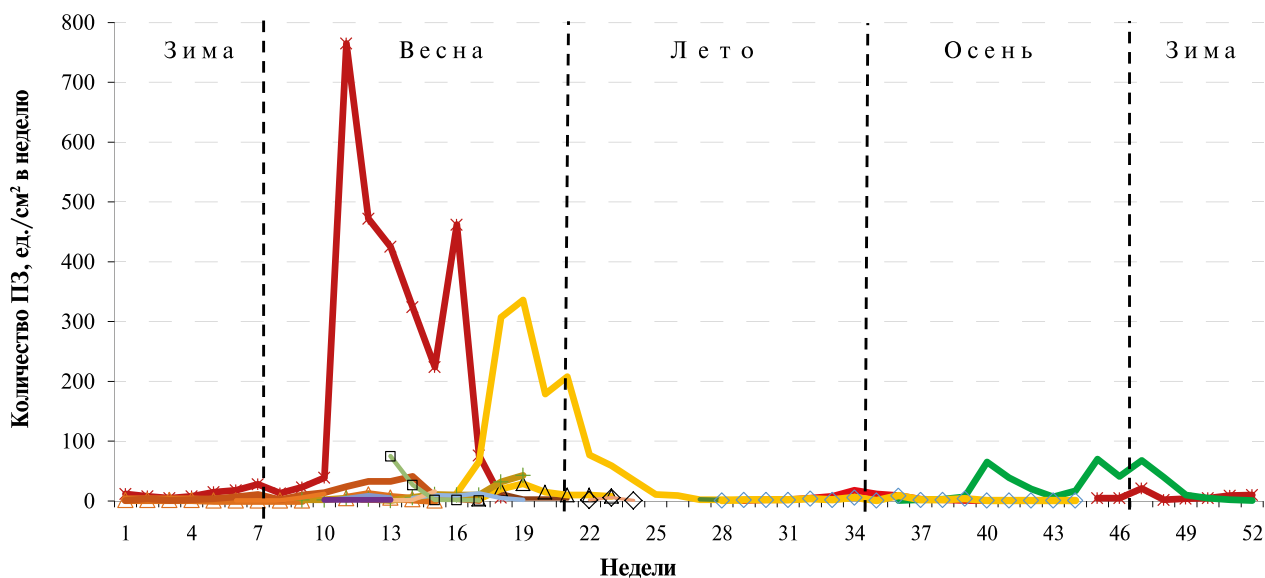


Рис. 2. Среднегодовая динамика содержания пыльцы растений в воздухе г. Ялты в 2011–2013 гг.

Примечание.

- | | | | | | |
|-----------|---------|------------|---------|------------|----------------|
| ■ Кипарис | ■ Сосна | ■ Амброзия | ■ Кедр | ■ Бирючина | ■ Сорные травы |
| ■ Лещина | ■ Ясень | ■ Дуб | ■ Злаки | ■ Граб | ■ Самшит |
| ■ Айлант | ■ Тисс | ■ Тополь | ■ Туя | ■ Орех | ■ Можжевельник |

Fig. 2. Average annual dynamics of plant pollen content in the air of Yalta in 2011–2013, PG/cm² per week.

Note.

- | | | | | | |
|-------------|--------|-----------|-----------|------------|-----------|
| ■ Cypress | ■ Pine | ■ Ragweed | ■ Cedar | ■ Privet | ■ Weeds |
| ■ Hazel | ■ Ash | ■ Oak | ■ Poaceae | ■ Hornbeam | ■ Boxwood |
| ■ Ailanthus | ■ Yew | ■ Poplar | ■ Thuja | ■ Walnut | ■ Dogwood |

**Таблица 2. Суммарное количество пыльцев растений, выявленной в воздухе г. Ялты в 2011–2013 гг.
Table 2. The total amount of plants pollen detected in the air of Yalta in 2011–2013**

Месяц	Количество пыльцевых зёрен, осевших на 1 см ² стёкол																			
	Абсолютное количество, ед.						% от годовой суммы пыльцы всех таксонов													
	2011 г.		2012 г.		2013 г.		Среднегодовое (M±SD)		2011 г.		2012 г.		2013 г.		Среднегодовое (M±SD)					
	п/б	п/г	п/б	п/г	п/б	п/г	п/б	п/г	п/б	п/г	п/б	п/г	п/б	п/г	п/б	п/г				
Январь	9	51	43	106	8	181	20±16	113±53	67±61	5,7	0,1	0,6	3,8	2,2	0,4	1,5	0,6±1,7	1,4±0,7	1,1±1,3	
Февраль	81	109	59	56	35	533	58±19	233±213	146±175	4,0	1,0	1,4	5,2	1,2	1,6	4,4	1,7±1,9	2,9±1,5	2,5±1,7	
Март	1764	1409	197	1406	1222	5396	1061±651	2737±1880	1899±1637	2,6	22,4	17,9	17,4	29,8	54,4	44,7	28,3±16,4	33,9±11,0	32,0±13,9	
Апрель	3221	1446	160	651	156	2892	1179±1444	1663±928	1421±1237	1,4	41,0	18,4	14,1	13,8	6,9	23,9	31,3±14,7	20,5±4,1	24,0±10,8	
Май	1806	2499	40	1213	133	2459	660±811	2057±597	1359±998	3,1	23,0	31,8	3,5	25,7	5,9	20,4	17,6±8,7	25,5±4,7	23,0±10,3	
Июнь	90	1228	36	344	31	42	52±27	396±503	224±431	7,6	1,2	15,6	3,2	7,3	1,4	0,3	1,4±0,9	4,9±6,3	3,8±5,3	
Июль	51	122	47	160	17	24	38±15	102±57	70±53	2,7	0,7	1,6	4,1	3,4	0,8	0,2	1,0±1,6	1,3±1,3	1,2±1,5	
Август	137	449	68	121	45	129	83±39	233±153	158±134	2,8	1,7	5,7	6,0	2,6	2,0	1,1	2,2±2,0	2,9±1,9	2,7±1,9	
Сентябрь	82	152	50	74	51	87	61±15	104±34	83±34	1,7	1,0	1,9	4,4	1,6	2,3	0,7	1,6±1,4	1,3±0,5	1,4±1,2	
Октябрь	141	64	25	450	202	29	123±73	181±191	152±147	1,5	1,8	0,8	2,2	9,6	9,0	0,2	3,3±3,3	2,2±4,3	2,6±3,9	
Ноябрь	309	279	381	95	284	281	325±41	218±87	272±86	0,7	3,9	3,6	33,5	2,0	12,6	2,3	8,7±12,4	2,7±0,7	4,6±11,3	
Декабрь	172	58	30	37	60	31	87±61	42±12	65±49	0,5	2,2	0,7	2,6	0,8	2,7	0,3	2,3±0,2	0,5±0,2	1,1±1,0	
Всего	7863	7866	1136	4713	2244	12 084	3747±2945	8079±3020	5916±3728	2,2	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Примечание. п/б — прибрежный район; п/г — предгорный район.

Note. п/б — coastal area; п/г — foothill area.

свойствами отмечалось в середине марта — середине апреля (пыление кипариса, лещины, ясеня), в первые три недели мая (пыление злаков) и в конце августа — начале сентября (пыление сорных трав, в том числе амброзии). Необходимо отметить, что пыльцевая нагрузка, создаваемая в атмосфере деревьями, особенно кипарисом, в марте, в десятки раз превышала нагрузку, создаваемую травянистыми растениями в мае и в конце августа — начале сентября (см. рис. 2).

На основе полученных данных составлен календарь палинации растений, из которого видно, что пыльца растений присутствовала в воздухе Ялтинского курорта круглогодично (табл. 3).

Дополнительные результаты исследования

В ходе проведённого исследования в воздухе Ялтинского курорта не выявлено таких широко распространённых в России аэроаллергенов, как пыльца берёзы и ольхи.

Установлена лучшая аэропалеонтологическая ситуация в прибрежном районе Ялты по сравнению с предгорным районом города. Так, в среднем за год в воздухе прибрежного района выявлено меньшее содержание ПЗ большинства таксонов (кипариса, сосны, ясеня, лещины, дуба, тополя, сорных трав, амброзии, НПЗ), а также суммарное содержание ПЗ (см. табл. 1). Лишь в ноябре и декабре суммарное содержание аэрозольной пыли было больше в воздухе прибрежного района (см. табл. 2).

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Наибольшее количество воздушно-аэрозольной пыли с сенсibiliзирующими свойствами регистрировалось на Ялтинском курорте во второй половине марта, в период интенсивного пыления кипариса (765 ПЗ/см² в неделю) и ясеня (в 18,7 раза меньше максимума содержания пыли кипариса). Максимальное содержание в воздухе пыли злаков в начале мая было в 26,4 раза меньше максимума содержания пыли кипариса, пыли амброзии в конце августа — в 42,5 раза меньше (см. рис. 2).

Обсуждение основного результата исследования

Из выявленных в воздухе Ялтинского курорта 19 таксонов пыли растений 10 (кипарис, туя, можжевельник, лещина, ясень, дуб, тополь, злаки, амброзия и другие сорные травы) имеют сенсibiliзирующие свойства. Сенсibiliзирующие свойства пыли растений семейства кипарисовых (кипарис, туя, можжевельник) и амброзии выражены очень сильно, злаков — сильно, лещины, ясеня, дуба и сорных трав — средне, тополя — слабо [10]. Обилие (47,9% от суммы ПЗ) и очень сильные сенсibiliзирующие свойства пыли кипариса обусловили её роль как основного аэроаллергена ЮБК.

Анализ динамики и таксономического состава аэрозольной пыли растений позволил установить, что потенциально наиболее неблагоприятным для больных с пыльцевой сенсibiliзацией на Ялтинском курорте является период с середины до конца марта. В это время интенсивно пылят кипарис, ясень и лещина. Роль пыли травянистых растений в формировании риска сенсibiliзации и обострений у больных с пыльцевой сенсibiliзацией на Ялтинском курорте незначительна, т.к. жаркая погода и сопутствующая ей засуха, длящаяся с мая до середины осени, угнетают травы, сокращая длительность и снижая интенсивность их палинации. Именно поэтому пыление злаков в мае и сорных трав в конце августа — начале сентября на ЮБК выражено слабо.

В летне-осенний период, наиболее благоприятный для лечения и реабилитации на ЮБК больных с бронхолёгочными заболеваниями и пыльцевой сенсibiliзацией, количество пыли в воздухе Ялтинского курорта минимально — 10,7% от среднегодовой суммы зарегистрированных ПЗ летом и 9,9% осенью. В это время в воздухе курорта полностью отсутствует пыльца деревьев с сенсibiliзирующими свойствами.

На основе полученных данных составлен календарь палинации растений, необходимый для прогнозирования неблагоприятных аэропалеонтологических периодов на Ялтинском курорте.

Кроме того, в ходе исследования выяснилось, что аэропалеонтологическая ситуация в прибрежном районе Ялты лучше, чем в предгорном районе города. Так, в прибрежном районе большую часть года регистрировалось меньшее (в среднем в 2,2 раза) суммарное количество ПЗ, а также меньшее количество ПЗ большинства (12 из 19) таксонов. Лишь в ноябре и декабре ситуация изменялась на противоположную. Это свидетельствует о предпочтительности проведения элиминационной терапии поллиноза в прибрежном районе Ялтинского курорта. Кроме того, отсутствие в воздухе ЮБК основных причинно-значимых аэроаллергенов лесной и таёжной зон России — пыли берёзы и ольхи, а также значительно меньшее, чем в большинстве степных и лесостепных регионов России, содержание пыли травянистых растений (злаков, амброзии и других сорных трав) и несоответствие сроков их интенсивной палинации на ЮБК и материковой части России [1, 5, 6, 8, 11–15] благоприятствуют использованию Ялтинского курорта для элиминационной терапии поллиноза.

Ограничения исследования

Использованный нами гравиметрический метод не является количественным и не позволяет рассчитывать концентрацию пыли в 1 м³ воздуха. Определяемое этим методом количество пыли, оседающей на стёклах, зависит от погодных условий.

Волюметрический метод, в отличие от гравиметрического, более совершенен. Он позволяет определять суточную динамику и количество ПЗ в 1 м³ воздуха, оценивать пороговые концентрации пылицы, поэтому дальнейшие аэропалинологические исследования на ЮБК целесообразно проводить волюметрическим методом с охватом рекреационных зон и территорий санаторно-курортных учреждений.

Заключение

Из выявленных в воздухе Ялтинского курорта 19 таксонов пылицы 10 (кипарис, туя, можжевельник, ясень, лещина, дуб, тополь, злаки, амброзия и сорные травы) обладают сенсibilизирующими свойствами. Основным аэроаллергеном Южного берега Крыма, создающим наибольший риск сенсibilизации и обострения респираторной аллергии, является пылица кипариса.

Потенциально неблагоприятными для пребывания на Ялтинском курорте больных с пылицевой сенсibilизацией являются периоды интенсивного пыления кипариса (середина марта – середина апреля), а также, но в значительно меньшей степени, пылица травянистых растений — злаков (первые три недели мая) и сорных трав (конец августа – начало сентября), содержание которой в воздухе, вероятно, не превышает пороговых значений. Наименьшее содержание пылицы растений в воздухе Ялтинского курорта регистрировалось с июня по февраль.

Разработан календарь палинации растений, позволяющий прогнозировать наступление неблагоприятных аэропалинологических периодов, оптимизировать лечение и реабилитацию больных с пылицевой сенсibilизацией на Южном берегу Крыма, а также корректировать сроки проведения аллергенспецифической иммунотерапии.

Различия между Южным берегом Крыма и другими регионами России по таксономическому составу воздушно-аэрозольной пылицы и срокам палинации растений, а также отсутствие в атмосфере Южного берега Крыма пылицы берёзы и ольхи свидетельствуют о целесообразности проведения на этом курорте лечения и реабилитации больных с пылицевой сенсibilизацией, в том числе элиминационной терапии поллиноза. Наиболее благоприятные аэропалинологические условия имеются в прибрежном районе Ялтинского курорта.

Район проведения аэропалинологического мониторинга на ЮБК целесообразно распространить на рекреационные зоны и места расположения санаторно-курортных учреждений, используя для этого волюметрический метод.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проведено при поддержке бюджета Министерства здравоохранения Республики Крым.

Funding source. This work was supported by the budget of the Ministry of Health of the Republic of Crimea.

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. С.Н. Беляева — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных результатов исследования и литературных источников, редактирование текста статьи; М.Е. Пирогова — обработка и анализ результатов микроскопического изучения пылицы, сбор литературных источников, подготовка и написание текста статьи; М.И. Говорун — микроскопическое изучение пылицы, осевшей на предметных стёклах, идентификация её таксономической принадлежности и подсчёт её количества. 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. S.N. Belyaeva — development of the concept and design of the study, analysis of the research results and literary sources, editing of the text of the article; M.E. Pirogova — processing and analysis of the results of microscopic examination of pollen, collection of literary sources, preparation and writing of the text of the article; M.I. Govorun — microscopic study of pollen deposited on slides, identification of its taxonomic affiliation and calculation of its quantity. All authors made a substantial contributions to the development of the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, the conduct of research, drafting and revising the work, final approval of the version to be published, read and approved the final version before publication, and agree to be responsible for all aspects of the work.

Благодарности. Авторы выражают глубокую благодарность д.м.н., профессору В.М. Савченко за ценные советы и помощь в подготовке к публикации настоящей статьи.

Acknowledgments. The authors express their deep gratitude for the valuable advice and assistance in preparing for the publication of this article to the Doctor of Medical Sciences, Professor V.M. Savchenko.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шамгунова Б.А., Левитан Б.Н., Сартова А.Р., и др. Свойства пылицевых аллергенов и их клиническое значение // Российский аллергологический журнал. 2014. № 5. С. 21–27.

2. Беляева С.Н., Говорун М.И., Пирогова М.Е. Пыльцевая карта и поллинозы некоторых стран Европы, Турции и Южного берега Крыма в сравнительном аспекте (обзор) // Актуальные вопросы курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации: труды ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова». Т. XXV. Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня основания Романовского института физических методов лечения; 9–10 октября 2014. Ялта, 2014. С. 111–116.
3. Сергин С.Я., Цай С.Н., Магулян А.О. Особенности субтропического климата северной береговой зоны Средиземноморья // Современные проблемы гидрометеорологии и устойчивого развития Российской Федерации: сб. тезисов Всероссийской научно-практической конференции; 14–15 марта 2019. Санкт Петербург, 2019. С. 152–153.
4. Савченко В.М. Климатотерапия при болезнях органов дыхания на курортах Крыма: история и современное состояние // Курортная медицина. 2016. № 1. С. 105–113.
5. Головкин В.В. Экологические аспекты аэропаллинологии: аналитический обзор. (Серия Экология). Вып. 73. Новосибирск, 2004. 106 с.
6. Вовк А.Г., Калининченко М.Г., Кожевникова С.К., и др. Определитель высших растений Крыма / под общ. ред. Н.И. Рубцова. Ленинград: Наука, 1972. 550 с.
7. Минаева Н.В., Новоселова Л.В., Плохина К.В., Ширяева Д.М. Пыльцевая сенсibilизация и аэропаллинологический мониторинг в определении значимых аллергенов при раннем весеннем поллинозе // Российский аллергологический журнал. 2015. № 2. С. 19–24.
8. Nilsson S., Spiekma F.Th., eds. Allergy service giede in Europe. Stockholm, 1994. 123 p.
9. Durham C. The volumetric incidence of atmospheric allergens: A proposed standard method of gravity sampling, counting, and volumetric interpolation of results // *Journal of Allergy*. 1946. Vol. 17, N 2. P. 79–86. doi: 10.1016/0021-8707(46)90025-1
10. Посевина Ю.М. Палиноэкологический мониторинг атмосферного воздуха города Рязани: Автореф дис. ... канд. биол. наук. Москва, 2011. 24 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004849995>. Дата обращения: 18.05.2021.
11. Шамгунова Б.А., Заклякова Л.В. Эпидемиология поллинозов: факты, основные тенденции // Астраханский медицинский журнал. 2010. № 2. С. 10–18.
12. Мачарадзе Д.Ш. Некоторые особенности распространности респираторной аллергии на юге России // Российский аллергологический журнал. 2019. Т. 16, № 1. С. 23–28.
13. Хабибулина Л.Р., Власова Н.В., Манжос М.В., и др. Анализ особенностей аэропаллинологического спектра в Самаре и его влияние на течение поллиноза // Российский аллергологический журнал. 2015. № 3. Р. 3–7.
14. Жуйкова И.А., Пупышева С.А., Жуйкова З.Г. Аэропаллинологические исследования пыльцевого дождя Северо-Востока Русской равнины // Теоретическая и прикладная экология. 2015. № 2. Р. 25–33.
15. Ненашева Г.И. Аэропаллинологический мониторинг аллергенных растений г. Барнаул / под ред. А.Ш. Хабидова. Новосибирск, 2013. 130 с.

REFERENCES

1. Shamgunova BA, Levitan BN, Sartova AR, et al. Properties of pollen allergens and their clinical significance. *Russian Journal of Allergy*. 2014;(5):21–27. (In Russ).
2. Belyaeva SN, Govorun MI, Pirogova ME. Pollen map and pollinosis of some European countries, Turkey and the Southern coast of Crimea in a comparative aspect (review). In: Topical issues of balneology, physiotherapy and medical rehabilitation: proceedings of the State Medical Institution of the Republic of Kazakhstan “Academic Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov”. Vol. XXV. Materials of the scientific and practical conference with international participation dedicated to the 100th anniversary of the founding of the Romanov Institute of Physical Methods of Treatment; October 9–10, 2014. Yalta; 2014. P. 111–116. (In Russ).
3. Sergin SYa, Tsai SN, Magulyan AO. Features of the subtropical climate of the northern coastal zone of the Mediterranean. In: Modern problems of hydrometeorology and sustainable development of the Russian Federation: collection of abstracts of the All-Russian Scientific and Practical Conference; March 14–15, 2019. Saint Petersburg; 2019. P. 152–153. (In Russ).
4. Savchenko VM. Climatotherapy for respiratory diseases in the Crimean resorts: history and current status. *Resort Medicine*. 2016;(1):105–113. (In Russ).
5. Golovko VV. Environmental aspects of aeropalinology: analytical review. (Ecology series). Vol. 73. Novosibirsk; 2004. 106 p. (In Russ).
6. Vovk AG, Kalinichenko MG, Kozhevnikova SK, et al. Determinant of higher plants of the Crimea. Ed. by N.I. Rubtsov. Leningrad: Nauka; 1972. 550 p. (In Russ).
7. Minaeva NV, Novoselova LV, Plokhina KV, Shiryayeva DM. Pollen sensitization and aeropalinological monitoring in determining significant allergens in early spring pollinosis. *Russian Journal of Allergy*. 2015;(2):19–24. (In Russ).
8. Nilsson S, Spiekma FTh, eds. Allergy service giede in Europe. Stockholm; 1994. 123 p.
9. Durham C. The volumetric incidence of atmospheric allergens: A proposed standard method of gravity sampling, counting, and volumetric interpolation of results. *Journal of Allergy*. 1946;17(2):79–86. doi: 10.1016/0021-8707(46)90025-1
10. Posevina YuM. Palinoecological monitoring of the atmospheric air of the city of Ryazan [dissertation abstract]. Moscow; 2011. 24 p. Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004849995>. Accessed: 05/18/2021. (In Russ).
11. Shamgunova BA, Zaklyakova LV. Epidemiology of pollinosis: facts, main tendencies. *Astrakhan Medical Journal*. 2010;5(2):10–18. (In Russ).
12. Macharadze DSh. Some features of the prevalence of respiratory allergy in Southern Russia. *Russian Journal of Allergy*. 2019;16(1):23–28. (In Russ).
13. Khabibulina LR, Vlasova NV, Manzhos MV, et al. Palinological spectrum in Samara and its influence on the course of pollinosis. *Russian Journal of Allergy*. 2015;(3):3–7. (In Russ).
14. Zhuykova IA, Pupyshva SA, Zhuykova ZG. Pollen rain` aeropalinological studies of Russian Plain` North-East. *Theoretical and Applied Ecology*. 2015;(2):25–33. (In Russ).
15. Nenashva GI. Aeropalinological monitoring of allergenic plants of Barnaul. Ed. by A.Sh. Khabidov. Novosibirsk; 2013. 130 p. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Беляева Светлана Николаевна, к.м.н.;
адрес: Россия, Республика Крым, 298603, Ялта,
ул. Мухина, д. 10/3;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6161-6058>;
eLibrary SPIN: 1439-6960;
e-mail: belyaeva-1956@yandex.ru

Соавторы:

Пирогова Мария Евгеньевна, к.м.н.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5801-0282>;
eLibrary SPIN: 6312-9588;
e-mail: pirogovamariya@inbox.ru

Говорун Мария Ивановна, к.б.н.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6278-2322>;
eLibrary SPIN: 8986-2695; e-mail: masha.jalta@mail.ru

AUTHORS INFO

Corresponding author:

Svetlana N. Belyaeva, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 10/3 Mukhina Str., Yalta, 298603,
Republic of Crimea, Russia;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6161-6058>;
eLibrary SPIN: 1439-6960;
e-mail: belyaeva-1956@yandex.ru

Co-authors:

Maria E. Pirogova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5801-0282>;
eLibrary SPIN: 6312-9588;
e-mail: pirogovamariya@inbox.ru

Maria I. Govorun, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6278-2322>;
eLibrary SPIN: 8986-2695; e-mail: masha.jalta@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1503>

Ассоциация социально-демографических факторов у пациентов с бронхиальной астмой и повышенной массой тела с получением профилактического консультирования по её снижению: данные популяционного исследования

М.И. Кашутина^{1,2,3}, Ю.В. Жернов^{3,4}, А.В. Концевая¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Российская Федерация

² Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁴ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

ОБОСНОВАНИЕ. Бронхиальная астма и ожирение имеют тесную взаимосвязь: ожирение является фактором риска развития бронхиальной астмы, звеном её патогенеза, предиктором более тяжёлого течения и худшего контроля. Одним из приоритетных направлений немедикаментозной терапии бронхиальной астмы является борьба с повышенной массой тела. Профилактическое консультирование позволяет врачам обучать пациентов принципам здорового образа жизни, в том числе контролю массы тела. Актуальность настоящего исследования обусловлена отсутствием отечественных популяционно-репрезентативных исследовательских работ, отражающих охват пациентов с бронхиальной астмой и повышенной массой тела профилактическим консультированием по её снижению в различных социально-демографических группах.

ЦЕЛЬ — проанализировать ассоциации социально-демографических факторов, характеризующих городское население России с бронхиальной астмой в анамнезе и повышенной массой тела, с получением профилактического консультирования по её снижению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Для проведения настоящей работы была взята база данных исследования «Узнай своё сердце»: одномоментное эпидемиологическое исследование репрезентативной выборки городского населения России в возрасте 35–69 лет (2015–2018 гг., города Архангельск и Новосибирск, $n=4504$). Для исследования из общей выборки были отобраны лица с бронхиальной астмой и индексом массы тела (ИМТ) $\geq 25,0$ ($n=167$). Для выявления ассоциаций социально-демографических факторов с профилактическим консультированием по снижению массы тела было разработано дерево классификаций методом CHAID (Chi-Squared Automatic Interaction Detection). Этот метод позволяет в автоматизированном порядке осуществлять классификацию выборки и обнаруживать взаимосвязи между предполагаемыми предикторами и анализируемым исходом.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено, что у женщин с ИМТ $\geq 30,0$, имеющих статус пенсионера (вне зависимости от причины — возраст, инвалидность и т.д.), вероятность получения профилактического консультирования по снижению массы тела увеличивалась в 1,39 раза по сравнению с уровнем охвата в исследуемой выборке в целом (61,7%). Среди мужчин вероятность получения профилактического консультирования по снижению массы тела увеличивалась в 1,27 раза при наличии ожирения. Профилактическое консультирование проводилось реже как среди женщин (в 1,39 раза по отношению к общему показателю в выборке), так и среди мужчин (в 2,2 раза по сравнению с общевыборочным показателем), если их масса тела соответствовала категории избыточной (ИМТ 25,0–29,9).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Нами продемонстрирован охват (61,7%) городского населения двух регионов России, страдающего бронхиальной астмой и повышенной массой тела, профилактическим консультированием по её снижению. Установлены группы пациентов с бронхиальной астмой, имеющих повышенный ИМТ, которые статистически значимо реже получают профилактическое консультирование по его снижению: лица с ИМТ от 25,0 до 29,9 вне зависимости от пола и женщины с ИМТ $\geq 30,0$, не имеющие пенсионного статуса. Разработанное нами дерево решений позволит сформировать у врачей аллергологов-иммунологов и врачей смежных специальностей настороженность к пациентам из выявленных в исследовании групп населения, где активность про-

ведения профилактического консультирования снижена. В свою очередь это позволит увеличить охват профилактическим консультированием больных бронхиальной астмой и, как следствие, будет способствовать улучшению её контроля.

Ключевые слова: профилактическое консультирование; факторы риска; бронхиальная астма; профилактика; индекс массы тела; ИМТ

Для цитирования: Кашутина М.И., Жернов Ю.В., Концевая А.В. Ассоциация социально-демографических факторов у пациентов с бронхиальной астмой и повышенной массой тела с получением профилактического консультирования по её снижению: данные популяционного исследования // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 4. С. 29–39. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1503>

Socio-demographic factors of overweight patients with bronchial asthma associated with receiving counseling on weight loss: population study data

M.I. Kashutina^{1, 2, 3}, Yu.V. Zhernov^{3, 4}, A.V. Kontsevaya¹

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

² Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

³ The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Asthma and obesity have a close relationship: obesity is a risk factor for asthma, the link of its pathogenesis, a predictor of heavier flow and the worst control. One of the priorities of non-drug therapy of asthma is the fight against overweight. Preventive counseling allows doctors to teach patients the principles of a healthy lifestyle, including controlling body weight. There is no domestic population-based research that reflects the coverage of overweight persons with asthma of the counseling on weight loss in various socio-demographic groups. Thus our study is actual.

AIMS: Determine socio-demographic factors of overweight patients with bronchial asthma living in Russian urban areas associated with receiving counseling on weight loss.

MATERIALS AND METHODS: This study was based on a cross-sectional population-based study “Know Your Heart” (2015–2018, Arkhangelsk, Novosibirsk, $n=4504$). For this research, we selected overweight patients with asthma ($n=167$). We applied the CHAID (Chi-Squared Automatic Interaction Detection) decision tree to identify socio-demographic factors associated with receiving weight loss counseling. CHAID method allows for the automated classification of the sample and the detection of relationships between the predictors and the analyzed outcome.

RESULTS: The probability of obtaining counseling on weight loss increased by 1.39 times among retired women with obesity compared with the coverage level of counseling in the studied sample as a whole (61.7%). Among the men, the probability of obtaining counseling on weight loss increased 1.27 times in the presence of obesity. Reducing the likelihood of getting counseling both among women (1.39 times compared with the general indicator) and among men (2.2 times compared with the general indicator) was noted if their weight corresponded to the category of the excess body (BMI 25.0–29.9).

CONCLUSION: 61.7% of the overweight urban population of two regions of Russia with asthma received counseling on weight loss. Groups of overweight patients with asthma, which are statistically significantly less often obtaining counseling on weight loss: persons with BMI 25.0–29.9, regardless of gender, and non-retired women with BMI ≥ 30.0 . The decision tree developed by us will allow allergists-immunologists and doctors of related specialties to be wary of patients from the population groups identified in the study where the activity of conducting preventive counseling is reduced. In turn, this will increase the coverage of preventive counseling for patients with bronchial asthma and, as a result, will contribute to improving asthma control.

Keywords: preventive medicine; counseling; risk factors; body mass index; asthma

For citation: Kashutina MI, Zhernov YuV, Kontsevaya AV. Socio-demographic factors of overweight patients with bronchial asthma associated with receiving counseling on weight loss: population study data. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(4):29–39. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1503>

Статья поступила 02.12.2021
Received: 02.12.2021

Принята к печати 21.12.2021
Accepted: 21.12.2021

Опубликована 24.12.2021
Published: 24.12.2021

Обоснование

Бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием органов дыхания, связанным с изменением реактивности бронхов, гиперсекрецией и отёком их слизистой, последующим бронхоспазмом, что клинически проявляется приступами экспираторного удушья у пациента [1]. Ввиду распространённости данного заболевания в мире (заболеваемость от 1 до 8% населения) БА является серьёзной медико-социальной проблемой, которая приводит к существенному снижению качества жизни пациентов [2].

Не менее значимой проблемой на сегодня является распространённость избыточной массы тела и ожирения. По данным многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), средняя распространённость ожирения среди взрослого населения российской популяции составляет около 29,7% и имеет тенденцию к росту [3, 4]. Отмечено, что распространённость БА среди лиц с повышенным индексом массы тела (ИМТ) превышает среднюю в популяции и составляет 9% [5]. В первую очередь это связано с тем, что БА и ожирение имеют тесную взаимосвязь за счёт общих факторов в патогенезе их развития. Показано, что повышенный ИМТ оказывает значительное влияние на дыхательную функцию и является фактором риска, ухудшающим течение БА [6]. Так, при гистологическом исследовании образцов стенок лёгких пациентов с БА продемонстрировано, что накопление жировой ткани в бронхах прямо пропорционально увеличению ИМТ [7]. Более того, общность процессов развития БА и повышенного ИМТ дало основание выделить особый фенотип БА, сочетанной с ожирением. В его патогенезе лежит системное воспаление, сопровождающееся дисбалансом уровня адипокинов (лептина и адипонектина) [8]. Адипокины могут регулировать выживание и функцию эозинофилов, а также их миграцию из красного костного мозга в дыхательные пути. Исследования показали, что снижение массы тела даже на 5–10% приводит к существенному улучшению качества жизни пациентов с БА [9]. Таким образом, одним из приоритетных направлений немедикаментозной терапии БА, способствующих снижению темпов прогрессирования тяжести заболевания, достижению контроля над симптомами БА, является контроль массы тела и её снижение при наличии отклонений [10, 11].

Одним из доступных, действенных инструментов взаимодействия, мотивирования и обучения пациентов здоровому образу жизни, модификации имеющихся факторов риска, в частности повышенной массы тела, является профилактическое

консультирование (ПК) пациентов врачами различного профиля, в том числе врачами аллергологами-иммунологами и пульмонологами. Эффективность ПК при мотивировании пациентов к снижению массы тела была продемонстрирована ранее в ряде исследований [12, 13].

Нами не было найдено отечественных популяционно-репрезентативных исследовательских работ, отражающих охват лиц с БА и повышенной массой тела ПК по снижению её в различных социально-демографических группах, в связи с чем видится актуальным проведение настоящего исследования.

Цель — проанализировать ассоциации социально-демографических факторов, характеризующих городское население России с бронхиальной астмой в анамнезе и повышенной массой тела, с получением профилактического консультирования по её снижению.

Материал и методы

Дизайн исследования

Настоящее исследование является наблюдательным, одномоментным, выборочным, неконтролируемым.

Критерии соответствия

Для настоящей работы взята база данных исследования «Узнай своё сердце», которое было проведено в рамках международного научно-исследовательского проекта International Project on Cardiovascular Disease in Russia (IPCDR). «Узнай своё сердце» является наблюдательным многоцентровым одномоментным выборочным неконтролируемым эпидемиологическим исследованием репрезентативной выборки городского населения двух регионов России в возрасте 35–69 лет. Общее число респондентов составило 4504. Из всех участников сначала были отобраны лица ($n=3234$), которые в ходе опроса сообщили о контакте с системой здравоохранения в течение последнего года как минимум один раз [в формате посещение врача / госпитализация / вызов скорой медицинской помощи (СМП)]; из них отобрали участников, сообщивших о наличии в анамнезе БА ($n=211$). Далее была сформирована окончательная выборка из респондентов ($n=167$), у которых по данным медицинского осмотра ИМТ $\geq 25,0$ (рис. 1).

Детальный протокол исследования «Узнай своё сердце» ранее был опубликован S. Cook и соавт. [14].

Условия проведения

Исследование «Узнай своё сердце» проводилось в городах Архангельске и Новосибирске в два этапа: (1) опрос, в ходе которого собирались демографические, социально-экономические и анамнестические данные респондентов, и (2) комплексное медицинское обследование. Представительная городская выборка формировалась методом стра-

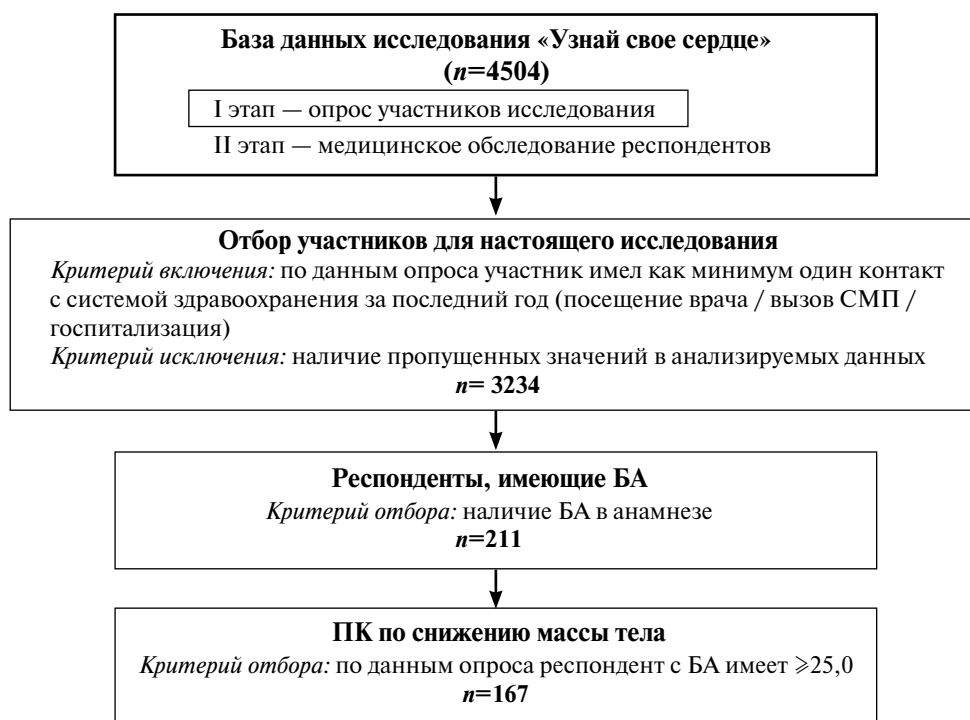


Рис. 1. Схема отбора участников «Узнай своё сердце» для настоящего исследования: красным цветом выделен этап, в ходе которого была собрана база данных для анализа; индекс массы тела определялся в рамках II этапа.

Примечание. СМП — скорая медицинская помощь; БА — бронхиальная астма; ПК — профилактическое консультирование; ИМТ — индекс массы тела.

Fig. 1. Scheme for the selection of participants “Know your heart” for this study: the stage during which the database for analysis was collected is highlighted in red; body mass index was determined within the framework of stage II.

Note. СМП — emergency medical care; БА — bronchial asthma; ПК — preventive counseling; ИМТ — body mass index.

тифицированной по полу, возрасту, городу и району проживания рандомизации на основе данных, предоставленных территориальными фондами обязательного медицинского страхования. Применение множественной стратификации позволило сформировать репрезентативную выборку, отражающую вариабельность социально-демографических характеристик городского населения двух регионов России. Этап опроса проводился на дому при посещении специально обученными интервьюерами адресов, рандомно отобранных из половозрастных списков, предоставленных территориальными органами обязательного медицинского страхования. По окончании опроса респонденты приглашались на второй этап обследования — медицинский осмотр — в городские медицинские организации, оказывающие первичную медико-санитарную помощь. Основная анализируемая в настоящем исследовании информация была собрана на этапе опроса. ИМТ респондентов определялся при прохождении медицинского осмотра.

Продолжительность исследования

Базовое исследование «Узнай своё сердце» проводилось в период с 2015 по 2018 г. Настоящее исследование по анализу ассоциаций социально-демографических факторов, характеризующих городское на-

селение двух регионов России с бронхиальной астмой в анамнезе и повышенной массой тела, с получением ПК по её снижению проведено в ноябре 2021 г.

Исходы исследования

Основной исход исследования: определить социально-демографические группы пациентов с БА и повышенной массой тела, в которых ПК по снижению массы тела проводится реже.

Дополнительные исходы исследования: определить уровень охвата городского населения двух регионов России, страдающего БА и повышенной массой тела, ПК по её снижению.

Описание предикторов, методы регистрации исходов и анализ в подгруппах

Для оценки влияния на вероятность получения ПК по снижению массы тела были отобраны демографические (пол, возраст), социально-экономические (уровень образования, наличие постоянной оплачиваемой работы, уровень дохода, наличие пенсионного статуса, семейное положение, наличие и количество детей), поведенческие факторы, в том числе характеристики использования населением ресурсов системы здравоохранения (самооценка здоровья респондентом; прохождение диспансеризации; количество обращений к терапевту,

кардиологу, врачам других специальностей за год; количество госпитализаций и вызовов бригад СМП за прошедшие 12 мес), а также основные факторы риска БА (курение и повышенный ИМТ).

Пол респондентов рассматривался как бинарный показатель (мужской/женский), интервьюер самостоятельно указывал его в анкете. Возраст участников рассматривался как дискретный количественный признак.

По уровню образования респонденты были распределены по 4 категориям: основное общее (если участник заявлял о наличии неполного среднего или начального профессионального образования), среднее общее (наличие полного среднего или профессионального среднего образования), среднее специальное (наличие среднего специального образования или незаконченного высшего) и высшее.

Наличие постоянной оплачиваемой работы определялось при положительном ответе респондента на вопрос «Являетесь ли Вы работающим на постоянно оплачиваемой работе». При утверждении участника исследования, что он является пенсионером, интервьюером отмечался положительный пенсионный статус. Наличие пенсионного статуса не имело отношения к возрасту участников исследования, так как некоторые респонденты, например, имели пенсионный статус ввиду наличия инвалидности.

Доход участников категоризовался следующим образом: группа низкого дохода — лица, которые испытывали материальные трудности при покупке еды и/или одежды; группа среднего дохода — участники, которые отмечали появление финансовых затруднений при необходимости покупки крупной бытовой техники, и категория высокого уровня дохода — участники, которые не отметили наличия вышеописанных финансовых трудностей.

Семейное положение категоризовалось как «одинокий», если респондент не заявлял о наличии брака, включая незарегистрированный. В остальных случаях респондент рассматривался как семейный человек. По наличию детей было сформировано три группы: не имеет детей, 1–2 ребёнка, многодетный родитель.

Активность использования ресурсов системы здравоохранения анализировалась по данным ответов на вопросы: «Сколько раз за последние 12 месяцев Вы обращались за медицинской помощью к нижеперечисленным специалистам? Пожалуйста, отметьте количество визитов к каждому специалисту», «Сколько раз Вы были госпитализированы за последние 12 месяцев? (провели в госпитале/больнице ночь/сутки)», «Сколько раз Вы или кто-либо для Вас вызывали скорую помощь на протяжении последних 12 месяцев? Количество раз». По активности посещения врачей респонденты были разделены на 4 группы: «не обращался», «1–2 визита», «3–4 визита», «≥5 визитов»; по коли-

честву госпитализаций и вызовов СМП в течение года — на 3 группы: «не было/не вызывал», «1–2 госпитализации/вызова СМП», «≥3 госпитализаций/вызовов СМП».

Информация о прохождении диспансеризации собиралась только среди респондентов, которые были осведомлены о реализуемой в стране программе диспансеризации и получали приглашение для её прохождения посредством вопроса «Собираетесь ли Вы пройти или уже прошли диспансеризацию». При положительном ответе на этот вопрос респондент считался прошедшим профилактический осмотр. Для самооценки собственного здоровья участники исследования отвечали на вопрос «Как в целом Вы оценили бы состояние вашего здоровья» и выбирали один из предлагаемых возможных вариантов (отлично, очень хорошо, хорошо, посредственно, плохо). Далее респонденты, ответившие «отлично», «очень хорошо» или «хорошо», относились в группу высокой самооценки здоровья; те, кто ответил «посредственно» или «плохо», — в группу низкой самооценки здоровья.

Факт курения на момент исследования выявлялся по результатам ответов на вопрос: «Курите ли Вы в настоящее время».

По ИМТ, вычисление которого происходило в рамках второго этапа исследования «Узнай своё сердце» при прохождении медицинского осмотра, все участники были разделены на 3 категории: избыточная масса тела (ИМТ 25,0–29,9); ожирение 1-й степени (ИМТ 30,0–34,9); ожирение 2-й степени и выше (ИМТ ≥35,0).

Получение ПК устанавливалось при положительном ответе респондента на вопрос: «При посещении врача/ей (участкового, кардиолога, другого специалиста) в последние 12 месяцев советовали ли Вам изменить свой образ жизни для улучшения своего здоровья, в том числе снизить массу тела».

Значимые критерии классификации выборки на подгруппы определялись автоматически при построении статистической программы дерева решений.

Этическая экспертиза

Исследование «Узнай своё сердце» одобрено этическими комитетами LSHTM (Лондон, Великобритания, протокол № 8808 от 24.02.2015); ФГБОУ ВО СГМУ МЗ РФ (Архангельск, Россия, протокол № 01/01-15 от 27.01.2015); НИИТПМ-филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦИГ СО РАН (Новосибирск, Россия, протокол б/н от 26.12.2014); ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ (Новосибирск, Россия, протокол № 75 от 21.05.2015).

Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ПМ МЗ РФ (Москва, Россия, протокол № 02-03/19 от 28.03.2019).

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки: размер выборки исследования «Узнай своё сердце» определялся заданной на уровне 80,0% мощностью исследования для сопоставления результатов с данными других крупных международных эпидемиологических исследований, изучающих распространённость и структуру сердечно-сосудистой патологии на популяционном уровне. Для настоящего исследования из всех участников «Узнай своё сердце» были отобраны лица с БА в анамнезе, имеющие ИМТ $\geq 25,0$ ($n=167$); см. рис. 1.

Методы статистического анализа данных: статистический анализ данных проводился в программе IBM SPSS Statistics v.26.0 (разработчик — IBM Statistics, США). Качественные данные представлялись абсолютными значениями и процентными долями. Единственным количественным признаком, анализируемым в настоящей работе, был возраст. Перед его представлением производилась оценка нормальности распределения данных с применением критерия Колмогорова—Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Критическим считали уровень $p > 0,05$, при достижении которого распределение данных считалось нормальным. Так как возраст имел распределение, отличное от нормального, при его описании рассчитывали медиану и интерквартильный размах [Q1—Q3].

Охват участников исследования ПК по снижению массы тела представлялся процентной долей, характеризующей участников, получивших консультацию. Методом Клоппера—Пирсона рассчитывался 95% доверительный интервал (ДИ).

Для классификации пациентов, имеющих в анамнезе БА и повышенный ИМТ, на получивших и не получивших ПК по снижению массы тела выполнено построение математической модели дерева классификации (дерево решений). Из отобранных 17 параметров-предикторов 16 были категориальными, из них 7 бинарных (пол, рабочий статус, пенсионный статус, семейное положение, самооценка респондентом здоровья, курение, прохождение диспансеризации) и 9 порядковых (уровень образования, уровень дохода, количество детей, ИМТ, количество обращений в течение года к терапевту, кардиологу, врачам других специальностей, количество госпитализаций и вызовов СМП по категориям), и 1 (возраст) — количественный. Пол включался в модель принудительно для удобства интерпретации и практического применения полученного дерева решений практикующими врачами.

Построение дерева классификации осуществлялось методом CHAID (Chi-Squared Automatic Interaction Detection) — метод автоматизированного многомерного анализа, используемый для классификации выборки на основе ряда предикторов. Для оценки качества классификации использова-

ли показатели чувствительности, специфичности и общей диагностической ценности с 95% ДИ [15]. Критическим уровнем значимости в работе был принят порог $p < 0,05$.

Результаты

Участники исследования

Среди городского населения двух регионов России, контактировавшего с системой здравоохранения, распространённость БА составила 6,5% ($n=211$), из них 79,1% ($n=167$) имели повышенный ИМТ.

Среди участников настоящего исследования ($n=167$, имеющие БА и повышенную массу тела) преобладающее большинство составили женщины (128 человек; 76,6%), медиана возраста определялась на уровне 59,0 лет [52,0—63,0]. Большая часть респондентов (64; 38,3%) имела среднее специальное образование, 56 (33,5%) человек получили высшее образование.

По трудовой занятости респонденты распределились практически поровну: 50,3% (84 чел.) не имели постоянной оплачиваемой работы против 49,7% (83 чел.) работающих.

По активности обращения населения за медицинской помощью распределение было следующим: прошли диспансеризацию 36,5% (61 чел.), к терапевту в течение года обращались 85,6% (143 чел.), к кардиологу — 41,9% (70 чел.), к врачам других специальностей — 77,8% (130 чел.). Доля госпитализированных за 12 мес составила 23,4% (39 чел.), а обратившихся за СМП — 29,3% (49 чел.).

По основным факторам риска БА было определено, что 20,4% (34 чел.) были курильщиками, по ИМТ 46,1% (77 чел.) имели избыточную массу тела, а 53,9% (90 чел.) — ожирение. Практически все участники исследования (166; 99,4%) заявили о низком уровне самооценки собственного здоровья.

Основные результаты исследования

Нами построено дерево решений для определения вероятности получения ПК по снижению массы тела среди лиц с БА из группы риска в зависимости от демографических, социально-экономических и поведенческих характеристик, а также факторов риска БА. В результате получена математическая модель, которая в качестве входных признаков включала три следующих: пол, ИМТ и пенсионный статус респондента. Полученное дерево классификации включало три уровня и содержало 8 узлов, 5 из которых являлись терминальными (рис. 2). Характеристика окончательных решений представлена в таблице.

Согласно представленным данным, при наличии у женщин ожирения и пенсионного статуса, шансы получить ПК по снижению массы тела возрастали в 1,39 раза по сравнению с исследуемой выборкой

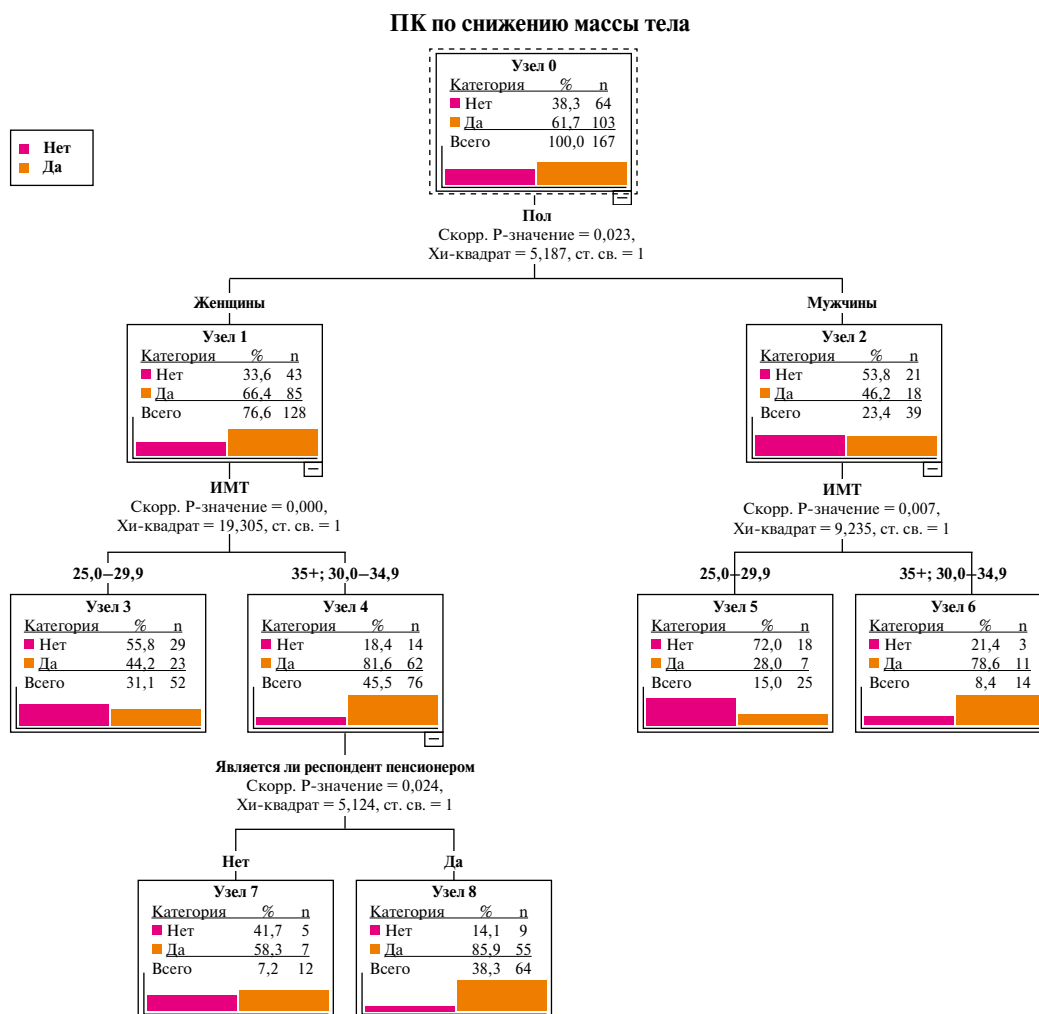


Рис. 2. Дерево решений, определяющее вероятность получения профилактического консультирования по снижению массы тела для разных категорий лиц, имеющих бронхиальную астму и повышенную массу тела.

Примечание. ПК — профилактическое консультирование; ИМТ — индекс массы тела.

Fig. 2. Decision tree that determines the probability of obtaining a weight loss preventive counseling for different categories of overweight people with bronchial asthma.

Note. ПК — preventive counseling; ИМТ — body mass index.

Таблица. Характеристика терминальных узлов (групп) полученного дерева решений

Table. Characteristics of terminal nodes (groups) of the resulting decision tree

Номер узла	Значение параметра	Доля узла в общей структуре, абс. (%)	Получившие ПК по снижению массы тела, %	Индекс, %
8	Женский пол Ожирение Пенсионный статус	64 (38,3)	85,9	139,3
6	Мужской пол Ожирение	14 (8,4)	78,6	127,4
7	Женский пол Ожирение Отсутствие пенсионного статуса	12 (7,2)	58,3	94,6
3	Женский пол Избыточная масса тела	52 (31,1)	44,2	71,7
5	Мужской пол Избыточная масса тела	25 (15,0)	28,0	45,4

Примечание. ПК — профилактическое консультирование.

Note. ПК — preventive counseling.

в целом (61,7%). Среди мужчин вероятность получения ПК по снижению массы тела увеличивалась в 1,27 раза только при наличии ожирения.

ПК по снижению массы тела проводилось реже как среди женщин (в 1,39 раза по отношению к общему показателю в выборке), так и среди мужчин (в 2,2 раза по сравнению с общевыборочным показателем), если их масса тела соответствовала лишь категории избыточной (ИМТ 25,0–29,9).

Чувствительность полученной модели составила 70,9%, специфичность — 73,4%. Общий процент верно предсказанных значений зависимой переменной составил $71,9 \pm 3,5\%$.

Дополнительные результаты исследования

В целом уровень охвата городского населения двух регионов, имеющего БА в анамнезе и повышенную массу тела, ПК по снижению массы тела составил 103 чел., или 61,7% (95% ДИ 53,8–69,1).

Обсуждение

По результатам настоящего исследования, распространённость БА составила 6,5%. Полученные данные сопоставимы с эпидемиологическими данными действующих клинических рекомендаций по ведению пациентов с БА, где аналогичный показатель составляет 6,9%. Это свидетельствует о репрезентативности базы данных, лежащей в основе проведённого нами исследования [16].

Среди лиц, страдающих БА, по нашим данным, почти 80,0% имеют избыточную массу тела, из которых бóльшая половина — лица с ожирением. В другом популяционно-репрезентативном исследовании 2019 г., проведённом в США, было показано, что 69,9% лиц, страдающих астмой, имеют повышенный ИМТ [17], бóльшая часть из них (41,1%) имеют ИМТ $\geq 30,0$, что в целом сопоставимо с полученными нами результатами.

Нами продемонстрировано, что охват ПК по снижению массы тела лиц с БА в анамнезе, имеющих повышенную массу тела, оказался невысоким, составив 61,7%. В рамках исследования «Узнай своё сердце» ранее был определён охват данным видом ПК городского населения вне зависимости от имеющейся патологии, находящегося в контакте с системой здравоохранения, который составил 48,3%. Следовательно, несмотря на то что охват анализируемой профилактической медицинской услугой не является достаточным как среди пациентов с БА, так и в популяции в целом, всё же лица с БА в среднем получают консультирование чаще.

В нашем исследовании было определено, что как женщины, так и мужчины достоверно чаще, чем в среднем по выборке, получают ПК по снижению массы тела, если имеют повышенный ИМТ, соответствующий степени ожирения. Статистически значимо меньшее внимание со стороны

медицинских специалистов уделяется тем категориям пациентов с БА, у кого ИМТ соответствует лишь уровню избыточной массы тела. Это может быть связано с тем, что при избыточной массе тела у пациентов могут отсутствовать ярко выраженные клинические проявления имеющихся метаболических нарушений, в частности одышка, гипергидроз, боли в суставах, отёки нижних конечностей и т.д. Как следствие, такие пациенты не всегда попадают в фокус внимания лечащего врача и не получают все необходимые рекомендации вовремя, в том числе и ПК. В связи с тем, что ожирение, по данным результатов исследований, является модифицируемым фактором риска более тяжёлого течения астмы, это может приводить к неблагоприятным последствиям для пациента [18]. Стоит также отметить, что достижение нормальной массы тела при ИМТ 25,0–29,9 является более лёгкой и достижимой задачей, чем в случае наличия у пациента ожирения.

Нами также было показано, что женщины с избыточной массой тела получают ПК по её снижению чаще, чем мужчины этой же весовой категории. Это можно объяснить со следующих позиций. С одной стороны, женщины в целом более ответственно, чем мужчины, относятся к состоянию собственного здоровья, включая контроль ИМТ. Женщин чаще волнует эстетический аспект, сопровождающий вопросы повышенной массы тела [19, 20]. С другой стороны, не всегда уровень подготовленности и коммуникативных навыков консультирования медицинских специалистов позволяет грамотно выстраивать профилактическую работу с населением по вопросам коррекции избыточной массы тела, особенно с его мужской частью [21].

Полученные нами результаты выявили ассоциацию между получением консультирования по снижению массы тела и наличием пенсионного статуса. Так, среди участников женского пола с ИМТ $\geq 30,0$ ПК по снижению массы тела проводилось в 1,5 раза чаще, если респондент являлся пенсионером. С одной стороны, это положительная тенденция. Бóльшая часть населения России приобретает пенсионный статус по возрасту. Известно, что по мере старения у человека увеличивается бремя болезней [22]. В то же время изучено, что ожирение является универсальным фактором риска развития и прогрессирования хронической патологии, её декомпенсации, а также более тяжёлого течения острой патологии, что особенно актуально в условиях пандемии COVID-19 [23]. Именно поэтому консультирование лиц пенсионного возраста является, несомненно, одной из приоритетных задач, стоящих перед медицинскими специалистами. С другой стороны, необходимо отметить, что в молодом возрасте борьба с ожирением и контроль массы тела являются более достижимыми задачами, в том числе ввиду меньшей физической ограниченности

и, как следствие, меньшей распространённости гиподинамии в сравнении с лицами старшего возраста. Таким образом, в работе с молодыми людьми с ожирением, страдающими БА, врачам необходимо уделять больше внимания вопросам профилактики, в том числе в формате ПК.

Взаимодействие и поддержка пациента врачами и другими медицинскими специалистами в вопросах коррекции повышенной массы тела являются важной составляющей успешного похудения [24]. Однако сам вопрос эффективности различных форм мотивирования пациентов к снижению массы тела является предметом исследований, так как не всегда удаётся доказать статистически значимые взаимосвязи между проведённым ПК и изменениями в массе тела пациента, или же уровень снижения является несущественным [25]. Нами не были найдены результаты отечественных исследований, посвящённых оценке эффективности применяемых технологий ПК по снижению массы тела среди пациентов с БА, что следует учесть при планировании будущих исследований.

Ограничения исследования

В рамках исследования база данных формировалась на основе результатов, получаемых при опросе участников «Узнай своё сердце» интервьюерами. Несмотря на то, что опрос является валидным методом сбора данных, это может приводить к некоторому искажению получаемой информации ввиду наличия риска появления систематических ошибок, связанных, например, с недопониманием сторон [26].

Полученные результаты на двух репрезентативных городских выборках имеют некоторое ограничение в аспекте экстраполяции на всё население России.

В настоящее исследование вошли лица, которые обращались за медицинской помощью в течение года, предшествующего участию в опросе, что может приводить к некоторому занижению данных об охвате лиц с БА и повышенной массой тела ПК по её снижению.

Кроме того, наше исследование ограничено возрастной выборкой 35–69 лет. Анализ охвата ПК как среди более молодых людей, так и, наоборот, среди лиц старше 70 лет, является актуальной исследовательской задачей. Всё это необходимо учесть в будущих научно-исследовательских проектах.

Заключение

Таким образом, нами впервые на базе одномоментного эпидемиологического исследования «Узнай своё сердце» продемонстрирован охват городского населения двух регионов России, страдающего бронхиальной астмой и повышенной массой тела, профилактическим консультированием

по её снижению (61,7%). Нами выявлены группы пациентов с бронхиальной астмой, имеющих повышенный ИМТ, которые статистически значимо реже получают профилактическое консультирование по её снижению: лица с ИМТ 25,0–29,9 вне зависимости от пола и женщины с ИМТ $\geq 30,0$, не имеющие пенсионного статуса.

Разработанное нами дерево решений позволит сформировать у врачей аллергологов-иммунологов и врачей смежных специальностей настороженность к пациентам из выявленных в исследовании групп населения, где активность проведения профилактического консультирования снижена. В свою очередь, это позволит увеличить охват профилактическим консультированием больных бронхиальной астмой и, как следствие, будет способствовать улучшению её контроля.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Сбор данных для исследования профинансирован WellcomeTrust как часть International Project on Cardiovascular Disease in Russia (IPCDR) [100217]; Министерством здравоохранения Норвегии; Норвежским институтом общественного здоровья и UiT (Арктическим университетом Норвегии).

Funding source. This study was conducted as part of the International Project on Cardiovascular Disease in Russia (IPCDR). IPCDR is supported by the Wellcome Trust [100217/Z/12]; the Norwegian Ministry of Health; the Norwegian Institute of Public Health; UiT, The Arctic University of Norway.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи. Спонсоры не оказали никакого влияния на дизайн исследования, сбор данных и анализ, принятие решения о подготовке статьи к печати и её публикации.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests. The sponsors did not have any influence on the design of the study, data collection and analysis, decisions on preparing the article for publication and its publication.

Вклад авторов. М.И. Кашутина — разработка концепции и дизайна исследования, статистическая обработка данных, подготовка первого варианта статьи, редактирование статьи; Ю.В. Жернов — разработка концепции и дизайна исследования, графическое оформление результатов, редактирование статьи; А.В. Концевая — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование 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. M.I. Kashutina — designed the study, analyzed data, wrote the manuscript with input from all authors; Yu.V. Zhernov — designed the study, wrote the manuscript with input from all authors; A.V. Kontsevaya — designed the study, oversaw the project. 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

- Bateman E.D., Hurd S.S., Barnes P.J., et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary // *Eur Respir J*. 2008. Vol. 31, N 1. P. 143–178. doi: 10.1183/09031936.00138707
- Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A., et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2010. Vol. 126, N 5. P. 926–938. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.019
- Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021. Т. 20, № 5. С. 143–152. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007
- Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Ожирение в российской популяции: распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний // *Российский кардиологический журнал*. 2018. Т. 23, № 6. С. 123–130. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130
- Claessen H., Brenner H., Drath C., Arndt V. Repeated measures of body mass index and risk of health related outcomes // *Eur J Epidemiol*. 2012. Vol. 27, N 3. P. 215–224. doi: 10.1007/s10654-012-9669-7
- Van Cleave J., Gortmaker S.L., Perrin J.M. Dynamics of obesity and chronic health conditions among children and youth // *JAMA*. 2010. Vol. 303, N 7. P. 623–630. doi: 10.1001/jama.2010.104
- Kim S.H., Sutherland E.R., Gelfand E.W. Is there a link between obesity and asthma? // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014. Vol. 6, N 3. P. 189–195. doi: 10.4168/air.2014.6.3.189
- Zhang X., Zheng J., Zhang L., et al. Systemic inflammation mediates the detrimental effects of obesity on asthma control // *Allergy Asthma Proc*. 2018. Vol. 39, N 1. P. 43–50. doi: 10.2500/aap.2018.39.4096
- Stoodley I., Williams L., Thompson C., et al. Evidence for lifestyle interventions in asthma // *Breathe*. 2019. Vol. 15, N 2. P. e50–e61. doi: 10.1183/20734735.0019-2019
- Moreira A., Bonini M., Garcia-Larsen V., et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI evidence-based clinical practice guideline (part I) // *Allergy*. 2013. Vol. 68, N 4. P. 425–439. doi: 10.1111/all.12106
- Ulrik C.S. Asthma and obesity: is weight reduction the key to achieve asthma control? // *Curr Opin Pulm Med*. 2016. Vol. 22, N 1. P. 69–73. doi: 10.1097/MCP.0000000000000226
- Suire K.B., Kavookjian J., Feiss R., Wadsworth D.D. Motivational interviewing for weight management among women: a meta-analysis and systematic review of RCTs // *Int J Behav Med*. 2021. Vol. 28, N 4. P. 403–416. doi: 10.1007/s12529-020-09934-0
- Armstrong M.J., Mottershead T.A., Ronksley P.E., et al. Motivational interviewing to improve weight loss in overweight and/or obese patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Obesity Rev*. 2011. Vol. 12, N 9. P. 709–723. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00892.x
- Cook S., Malyutina S., Kudryavtsev A.V., et al. Know your heart: rationale, design and conduct of a cross-sectional study of cardiovascular structure, function and risk factors in 4500 men and women aged 35–69 years from two Russian cities, 2015–2018 // *Wellcome Open Research*. 2018. Vol. 3. P. 67. doi: 10.12688/wellcomeopenres.14619.3
- Наркевич А.Н., Виноградов К.А., Гржибовский А.М. Интеллектуальные методы анализа данных в биомедицинских исследованиях: деревья классификации // *Экология человека*. 2021. № 3. С. 54–64. doi: 10.33396/1728-0869-2021-3-54-64
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2019.
- Lurbet M.F., Rojano B., Brown S.A., et al. Obesity trends among asthma patients in the United States: a population-based study // *Ann Glob Health*. 2019. Vol. 85, N 1. P. 10. doi: 10.5334/aogh.2420
- Rabieepour M., Mokhtari S.A., Mamizadeh H. Evaluation of relationship between obesity and asthma severity // *Obesity Metab*. 2019. Vol. 15, N 4. P. 44–47. doi: 10.14341/omet10083
- Tsai S.A., Lv N., Xiao L., Ma J. Gender differences in weight-related attitudes and behaviors among overweight and obese adults in the United States // *Am J Mens Health*. 2016. Vol. 10, N 5. P. 389–398. doi: 10.1177/1557988314567223
- Voges M.M., Giabbiconi C.M., Schöne B., et al. Gender differences in body evaluation: do men show more self-serving double standards than women? // *Front Psychol*. 2019. Vol. 10. P. 544. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00544
- Reims K., Ernst D. Using motivational interviewing to promote healthy weight // *Fam Pract Manag*. 2016. Vol. 23, N 5. P. 32–38.
- Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study // *The Lancet*. 2012. Vol. 380, N 9836. P. 37–43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2
- Wood S., Harrison S.E., Judd N., et al. The impact of behavioural risk factors on communicable diseases: a systematic review of reviews // *BMC Public Health*. 2021. Vol. 21, N 1. P. 2110. doi: 10.1186/s12889-021-12148-y
- Dicker D., Alfadda A.A., Coutinho W., et al. Patient motivation to lose weight: Importance of healthcare professional support, goals and self-efficacy // *Eur J Intern Med*. 2021, N 91. P. 10–16. doi: 10.1016/j.ejim.2021.01.019
- Espinoza P.G., Carlos S.N., Rojas N.D., Rioseco C.R. Es efectiva la entrevista motivacional individual en la malnutrición por exceso? Una revisión sistemática de la literatura // *Atención Primaria*. 2019. Vol. 51, N 9. P. 548–561. doi: 10.1016/j.aprim.2018.04.006
- Choi B.C., Pak A.W. Peer reviewed: a catalog of biases in questionnaires // *Prev Chronic Dis*. 2005. Vol. 2, N 1. P. A13.

REFERENCES

- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008;31(1):143–178. doi: 10.1183/09031936.00138707
- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on

- Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(5):926–38. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.019
3. Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(5):3007. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007
 4. Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(6):123–130. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130
 5. Claessen H, Brenner H, Drath C, Arndt V. Repeated measures of body mass index and risk of health related outcomes. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(3):215–224. doi: 10.1007/s10654-012-9669-7
 6. Van Cleave J, Gortmaker SL, Perrin JM. Dynamics of obesity and chronic health conditions among children and youth. *JAMA.* 2010;303(7):623–630. doi: 10.1001/jama.2010.104
 7. Kim SH, Sutherland ER, Gelfand EW. Is there a link between obesity and asthma? *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014;6(3):189–195. doi: 10.4168/aa.2014.6.3.189
 8. Zhang X, Zheng J, Zhang L, et al. Systemic inflammation mediates the detrimental effects of obesity on asthma control. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(1):43–50. doi: 10.2500/aap.2018.39.4096
 9. Stoodley I, Williams L, Thompson C, et al. Evidence for lifestyle interventions in asthma. *Breathe (Sheff).* 2019;15(2):e50–e61. doi: 10.1183/20734735.0019-2019
 10. Moreira A, Bonini M, Garcia-Larsen V, et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI evidence-based clinical practice guideline (part I). *Allergy.* 2013;68(4):425–439. doi: 10.1111/all.12106
 11. Ulrik CS. Asthma and obesity: is weight reduction the key to achieve asthma control? *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22(1):69–73. doi: 10.1097/MCP.0000000000000226
 12. Suire KB, Kavookjian J, Feiss R, Wadsworth DD. Motivational interviewing for weight management among women: a meta-analysis and systematic review of RCTs. *Int J Behav Med.* 2021;28(4):403–416. doi: 10.1007/s12529-020-09934-0
 13. Armstrong MJ, Mottershead TA, Ronksley PE, et al. Motivational interviewing to improve weight loss in overweight and/or obese patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2011;12(9):709–723. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00892.x.
 14. Cook S, Malyutina S, Kudryavtsev AV, et al. Know Your Heart: Rationale, design and conduct of a cross-sectional study of cardiovascular structure, function and risk factors in 4500 men and women aged 35–69 years from two Russian cities, 2015–2018. *Wellcome Open Res.* 2018;3:67. doi: 10.12688/wellcomeopenres.14619.3
 15. Narkevich AN, Vinogradov KA, Grijbovski AM. Intelligent data analysis in biomedical research: classification trees. *Human Ecology.* 2021;(3):54–64. doi: 10.33396/1728-0869-2021-3-54-64
 16. Chuchalin AG, Avdeev SN, Aysanov ZR, et al. Russian Respiratory Society. Federal clinical guidelines for bronchial asthma diagnosis and management, 2019. (In Russ).
 17. Lurbet MF, Rojano B, Brown SA, et al. Obesity Trends among Asthma Patients in the United States: a population-based study. *Ann Glob Health.* 2019;85(1):10. doi: 10.5334/aogh.2420
 18. Rabieepour M, Mokhtari S, Mamizadeh H. Evaluation of relationship between obesity and asthma severity. *Obesity Metab.* 2018;15(4):44–47. doi: 10.14341/omet10083
 19. Tsai SA, Lv N, Xiao L, Ma J. Gender differences in weight-related attitudes and behaviors among overweight and obese adults in the United States. *Am J Mens Health.* 2016;10(5):389–398. doi: 10.1177/1557988314567223
 20. Voges MM, Giabbiconi CM, Schöne B, et al. Gender differences in body evaluation: do men show more self-serving double standards than women? *Front Psychol.* 2019;10:544. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00544
 21. Reims K, Ernst D. Using motivational interviewing to promote healthy weight. *Fam Pract Manag.* 2016;23(5):32–38.
 22. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380(9836):37–43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2
 23. Wood S, Harrison SE, Judd N, et al. The impact of behavioural risk factors on communicable diseases: a systematic review of reviews. *BMC Public Health.* 2021;21(1):2110. doi: 10.1186/s12889-021-12148-y
 24. Dicker D, Alfadda AA, Coutinho W, et al. Patient motivation to lose weight: Importance of healthcare professional support, goals and self-efficacy. *Eur J Intern Med.* 2021;91:10–16. doi: 10.1016/j.ejim.2021.01.019
 25. Espinoza PG, Carlos SN, Rojas ND, Rioseco CR. Es efectiva la entrevista motivacional individual en la malnutrición por exceso? Una revisión sistemática de la literatura. *Aten Primaria.* 2019;51(9):548–561. doi: 10.1016/j.aprim.2018.04.006
 26. Choi BC, Pak AW. A catalog of biases in questionnaires. *Prev Chronic Dis.* 2005;2(1):A13.

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Кашутина Мария Игоревна;

адрес: Россия, 101990, Москва,

Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8182-2716>;

eLibrary SPIN: 1494-5551;

e-mail: kashutina.maria@gmail.com

Соавторы:

Жернов Юрий Владимирович, д.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8734-5527>;

eLibrary SPIN: 4538-9397; e-mail: zhernov@list.ru

Концевая Анна Васильевна, д.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2062-1536>;

eLibrary SPIN: 6787-2500; e-mail: koncanna@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Maria I. Kashutina, MD;

address: 10, b.3, Petroverigsky Lane,

Moscow, 101990, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8182-2716>;

eLibrary SPIN: 1494-5551;

e-mail: kashutina.maria@gmail.com

Co-authors:

Yury V. Zhernov, MD, Dr. Sci (Med);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8734-5527>;

eLibrary SPIN: 4538-9397; e-mail: zhernov@list.ru

Anna V. Kontsevaya, MD, Dr. Sci (Med);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2062-1536>;

eLibrary SPIN: 6787-2500; e-mail: koncanna@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1500>

Бронхиальная астма

А.Г. Чучалин¹, С.Н. Авдеев², З.Р. Айсанов¹, А.С. Белевский¹, О.С. Васильева^{1,3}, Н.А. Геппе², Г.Л. Игнатова⁴, Н.П. Княжеская¹, А.Б. Малахов², Н.Н. Мещерякова^{1,3}, Н.М. Ненашева⁵, Р.С. Фассахов⁶, Р.М. Хаитов⁷, Н.И. Ильина⁷, О.М. Курбачева⁷, Н.Г. Астафьева⁸, И.В. Демко⁹, Д.С. Фомина^{2,10}, Л.С. Намазова-Баранова^{1,11}, А.А. Баранов¹¹, Е.А. Вишнева^{1,11}, Г.А. Новик¹², А.П. Бобков¹³, Л.Я. Французевич^{1,13,14}

- ¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
- ² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
- ³ Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация
- ⁴ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Российская Федерация
- ⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация
- ⁶ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Российская Федерация
- ⁷ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация
- ⁸ Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация
- ⁹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация
- ¹⁰ Городская больница № 52, Москва, Российская Федерация
- ¹¹ Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация
- ¹² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹³ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
- ¹⁴ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

Клинические рекомендации разработаны экспертами Межрегиональной общественной организации «Российское респираторное общество», Всероссийской общественной организации «Ассоциация аллергологов и клинических иммунологов», Общероссийской общественной организации «Союз педиатров России».

Код по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, J45.0 Бронхиальная астма с преобладанием аллергического компонента; J45.1 Неаллергическая бронхиальная астма; J45.8 Смешанная бронхиальная астма; J45.9 Бронхиальная астма неуточненная; J46 Астматический статус. В июне 2021 года проект клинических рекомендаций был одобрен на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 07/2-3-4 от 09.06.2021).

АННОТАЦИЯ

Бронхиальная астма — одно из наиболее распространённых заболеваний дыхательных путей (около 7% взрослых и 10% подростков и детей страдают бронхиальной астмой в Российской Федерации), встречающихся в популяции независимо от пола и возраста. Актуальность проблемы связана с увеличением количества больных. Несмотря на то что большинство пациентов, страдающих бронхиальной астмой, хорошо отвечают на традиционную терапию, достигая контроля заболевания, существенная часть (20–30%) больных имеет трудные для терапии фенотипы, которые связаны с высокой частотой госпитализаций (до 30%) и потребностью в интенсивной терапии (4–7%). Представленные клинические рекомендации содержат актуальную информацию по эпидемиологии, этиологии и патогенезу заболевания; в них раскрыты особенности классификации, клинической картины и течения, современные методы клинической, лабораторной и инструментальной диагностики, а также подходы к дифференциальному диагнозу бронхиальной астмы. Описаны методы лечения, медицинской реабилитации

и профилактики. Изложены порядок оказания медицинской помощи и особенности течения у разных групп больных (подростки; беременные; кормящие; профессиональная бронхиальная астма; бронхиальная астма физического усилия, трудная для контроля).

Клинические рекомендации, целью которых является оптимизация помощи больным, предназначены для практикующих врачей всех специальностей, студентов, преподавателей медицинских вузов, ординаторов, аспирантов и научных работников.

Ключевые слова: бронхиальная астма; эпидемиология; патогенез; клиническая картина; диагностика; терапия; ингаляционная терапия; системная терапия; тяжёлая бронхиальная астма; биологическая терапия

Для цитирования: Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Малахов А.Б., Мешерякова Н.Н., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Астафьева Н.Г., Демко И.В., Фомина Д.С., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Новик Г.А., Бобков А.П., Французевич Л.Я. Бронхиальная астма // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 4. С. 40–106. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1500>

Asthma

A.G. Chuchalin¹, S.N. Avdeev², Z.R. Aisanov¹, A.S. Belevskiy¹, O.S. Vasilyeva^{1,3}, N.A. Geppe², G.L. Ignatova⁴, N.P. Kniajeskaia¹, A.B. Malakhov², N.N. Meshcheryakova^{1,3}, N.M. Nenasheva⁵, R.S. Fassakhov⁶, R.M. Khaitov⁷, N.I. Ilina⁷, O.M. Kurbacheva⁷, N.G. Astafyeva⁸, I.V. Demko⁹, D.S. Fomina^{2,10}, L.S. Namazova-Baranova^{1,11}, A.A. Baranov¹¹, E.A. Vishneva^{1,11}, G.A. Novik¹², A.P. Bobkov¹³, L.Ya. Francuzevica^{1,13,14}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁴ South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁶ Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

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

⁸ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

⁹ Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

¹⁰ Clinical State Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

¹¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health of Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

¹² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

¹³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

¹⁴ Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Asthma is one of the most common respiratory tract diseases (approximately 7% of adults and 10% of adolescents and children suffer from asthma in the Russian Federation). The occurrence frequency of asthma does not depend on sex or age in the population. The number of patients with asthma worldwide increased annually. The majority of patients with asthma respond well to conventional therapies and successful disease control, but 20%–30% of patients have severe phenotypes of asthma resisting known medicines, therefore they rarely achieve asthma control. Patients with severe asthma frequently need hospitalizations (up to 30%) and intensive care (4%–7%).

The clinical asthma guideline aimed to optimize patient care, up-to-date information about the epidemiology, and disease etiology and pathogenesis. Herein, presented the actual data about asthma classification, its clinical signs, modern diagnostics (clinical, laboratory, and instrumental), and differential diagnostics of asthma. Studies reported asthma treatment, rehabilitation, and prevention in the guideline. The authors describe in detail the existing healthcare options for patients with asthma, diagnostics features, and care in partial groups of population (adolescents, pregnant or nursing women, and persons with occupational, exercise-induced, or severe phenotype asthma).

The clinical guidelines are recommended for medical doctors (independently from qualification), under- and postgraduate students, universities tutors, residents, and researchers.

Keywords: asthma; epidemiology; pathogenesis; clinical presentation; diagnostics; therapy; inhalation therapy; systemic therapy; severe asthma; biological therapy

For citation: Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevskiy AS, Vasilyeva OS, Geppe NA, Ignatova GL, Kniajeskaia NP, Malakhov AB, Meshcheryakova NN, Nenasheva NM, Fassakhov RS, Khaitov RM, Ilina NI, Kurbacheva OM, Astafyeva NG, Demko IV, Fomina DS, Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Vishneva EA, Novik GA, Bobkov AP, Francuzevica LYa. Asthma. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(4):40–106. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1500>

Статья поступила 22.11.2021
Received: 22.11.2021

Принята к печати 24.11.2021
Accepted: 24.11.2021

Опубликована 20.12.2021
Published: 20.12.2021

Список сокращений:

АСТ — тест по контролю астмы
сАСТ — тест по контролю астмы у детей
АСQ-5 — вопросник по оценке контроля астмы
FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси
IgE — иммуноглобулин E
PaO₂ — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
PaCO₂ — парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови
SpO₂ — насыщение гемоглобина кислородом
АД — артериальное давление
АЛТР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов
БА — бронхиальная астма
БГР — бронхиальная гиперреактивность
КДБА — короткодействующие β₂-агонисты (АТХ: селективные бета 2-адреномиметики)
ГКС — глюкокортикостероиды
ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор
ДДАХ — длительнодействующие антихолинергические средства
ДДБА — длительнодействующие β₂-агонисты (АТХ: селективные бета 2-адреномиметики)
ДПИ — дозированный порошковый ингалятор
ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких
ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды
ИЛ-4 — интерлейкин 4

ИЛ-4Rα — альфа-субъединица рецептора ИЛ-4
ИЛ-5 — интерлейкин 5
ИЛ-5R — рецептор интерлейкина 5
ИЛ-13 — интерлейкин 13
КТ — компьютерная томография
НВЛ — неинвазивная вентиляция лёгких
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
НЯ — нежелательные явления
ОДН — острая дыхательная недостаточность
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
ОФV₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду
ПИ — пневмококковая инфекция
ПКИТ — подкожная иммунотерапия
ПСВ — пиковая скорость выдоха
СБПТ — специфический бронхопровокационный тест
СЛИТ — сублингвальная иммунотерапия
СГКС — системные глюкокортикостероиды
Th2 — Т-лимфоциты хелперы 2-го типа
ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких
ЧСС — частота сердечных сокращений
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких

Термины и определения

Бронхиальная гиперреактивность — функциональное нарушение, проявляющееся эпизодами бронхиальной обструкции под воздействием стимулов, безопасных для здорового человека.

Бронхорасширяющие средства (синонимы: бронходилататоры, бронхолитические средства, бронхолитики) — лекарственные средства разных фармакологических классов, объединяемые в одну группу по общей для них способности устранять бронхоспазм, действуя на тонус бронхиальных мышц и различные звенья его регуляции (АТХ: препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей).

Фенотип — совокупность характеристик организма, развивающаяся в результате взаимодействия генетических факторов и окружающей среды.

Эндотип — субтип болезни, определяемый отличительным патобиологическим механизмом.

Обострение бронхиальной астмы — эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов или заложенности в грудной клетке, требующие изменений обычного режима терапии.

Астматический статус — эпизод острой дыхательной недостаточности вследствие обострения бронхиальной астмы.

Профессиональная астма — заболевание, характеризующееся наличием обратимой обструкции и/или гиперреактивности воздухоносных путей, которые обусловлены воспалением, вызванным исключительно факторами производственной среды и никак не связанным с раздражителями вне рабочего места.

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

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

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием и характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [1].

Гетерогенность БА проявляется различными фенотипами заболевания, многие из которых возможно выделить в обычной клинической практике [см. раздел 1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)].

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

Факторы, влияющие на развитие и проявления БА, приведены в табл. 1.

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

По крайней мере 348 млн пациентов во всём мире страдают БА [1]. В РФ, по данным недавно проведённого эпидемиологического исследования, распространённость БА среди взрослых составляет 6,9% [2], а среди детей и подростков — около 10% [3]. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and

Prevention, CDC) на 2017 г., в США 25,2 млн (7,9%) человек страдали БА, из них 6,2 млн (8,4%) — дети, при этом 4,4% — пациенты в возрасте от 0 до 4 лет; 8,8% — дети от 5 до 14 лет; 11,1% — от 15 до 17 лет. Согласно данному отчёту, показатель смертности от астмы у детей составил 2,5 на 1 млн (185 пациентов) [4].

Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на традиционную терапию, достигая контроля заболевания. Однако существенная часть пациентов (20–30%) имеет трудные для терапии фенотипы БА (тяжёлая атопическая БА, БА при ожирении, БА курильщика, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной бронхиальной обструкцией) и может быть рефрактерна к традиционной терапии. У них отмечается высокая частота обострений и обращений за неотложной медицинской помощью [1].

В приёмных отделениях и отделениях неотложной помощи стационаров развитых стран на долю пациентов с обострением БА приходится до 12% всех обращений, из них 20–30% нуждаются в госпитализации в специализированные отделения, и около 4–7% — в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [5–8]. Около 5% всех пациентов с обострением БА требуют проведения интубации трахеи и искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), при этом в случае проведения ИВЛ летальность среди пациентов с БА достигает почти 7% [9].

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

Бронхиальная астма (J45):

- J45.0 Бронхиальная астма с преобладанием аллергического компонента;
- J45.1 Неаллергическая бронхиальная астма;
- J45.8 Смешанная бронхиальная астма;
- J45.9 Бронхиальная астма неуточнённая;
- J46 Астматический статус.

Таблица 1. Факторы, влияющие на развитие и проявления бронхиальной астмы

Table 1. Factors influence on the development and manifestations of asthma

Факторы	Описание
Внутренние факторы	Генетическая предрасположенность к атопии Генетическая предрасположенность к бронхиальной гиперреактивности Пол (в детском возрасте БА чаще развивается у мальчиков, в подростковом и взрослом — у женщин) Ожирение
Факторы окружающей среды	Аллергены: клещи домашней пыли, аллергены домашних животных, аллергены тараканов, грибковые аллергены, пыльца растений, грибковые аллергены Инфекционные агенты (преимущественно вирусные) Профессиональные факторы Аэрополлютанты: озон, диоксиды серы и азота, продукты сгорания дизельного топлива, табачный дым (активное и пассивное курение) Диета: повышенное потребление продуктов высокой степени обработки, увеличенное поступление омега-6 полиненасыщенной жирной кислоты и сниженное — антиоксидантов (в виде фруктов и овощей) и омега-3 полиненасыщенной жирной кислоты (в составе жирных сортов рыбы)

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

Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести

У пациентов с впервые выявленной БА классификация по степени тяжести проводится на основании клинической картины (табл. 2).

Тяжесть БА у пациентов, получающих лечение, оценивается ретроспективно, исходя из необходимого для контроля симптомов и обострений объёма терапии (табл. 3).

Оценку можно проводить после нескольких месяцев терапии, направленной на контроль заболевания, по возможности после попытки снизить интенсивность терапии для определения её минимального уровня, эффективного у данного пациента. Поскольку течение БА крайне вариабельно, степень тяжести заболевания может меняться на протяжении месяцев и лет.

Классификация бронхиальной астмы по уровню контроля

Оценка контроля симптомов БА проводится на основании клинических признаков (табл. 4) за последние 4 недели.

У детей 6–11 лет возможно применение специальных вопросов по оценке астмы для уточнения правильности оценки контроля, факторов риска, сопутствующих заболеваний (Приложение А3.2)

Классификация обострений бронхиальной астмы по степени тяжести

Пациенты с любой степенью тяжести БА могут иметь лёгкие, среднетяжёлые или тяжёлые обострения. У ряда пациентов с интермиттирующей БА наблюдаются тяжёлые и угрожающие жизни обострения на фоне длительных бессимптомных периодов с нормальной лёгочной функцией.

Степень тяжести обострений БА устанавливается по клиническим критериям, указанным в табл. 5. Для того чтобы отнести пациента к более тяжёлой категории, достаточно наличие хотя бы одного из соответствующих критериев.

Под астматическим статусом понимают эпизод острой дыхательной недостаточности (ОДН) вследствие обострения БА. В современных классификациях астматический статус эквивалентен понятиям «жизнеугрожающая астма» и «астма, близкая к фатальной».

Классификация бронхиальной астмы по фенотипам

Определение фенотипических особенностей заболевания является требованием времени, так как персонализированная медицина на основании отбора пациентов (выделение субпопуляций/кластеров/фенотипов БА) предусматривает использование ряда диагностических тестов и при подтверждении предполагаемого фенотипа — таргетную терапию и персонализированные методы профилактики [10–12].

Таблица 2. Классификация впервые выявленной бронхиальной астмы по степени тяжести

Table 2. Classification of the severity for newly identified asthma

Характеристики*	Интермиттирующая БА	Лёгкая персистирующая БА	Персистирующая БА средней тяжести	Тяжёлая персистирующая БА
Дневные симптомы	Реже 1 раза в неделю	Чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день	Ежедневные симптомы Ежедневное использование КДБА	Ежедневные симптомы Ограничение физической активности
Ночные симптомы	Не чаще 2 раз в месяц	Не чаще 2 раз в месяц	Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю	Частые ночные симптомы
Обострения	Обострения короткие	Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон	Обострения могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна	Частые обострения
Функциональные показатели	ОФВ ₁ или ПСВ ≥80% от должного	ОФВ ₁ или ПСВ ≥80% от должного	ОФВ ₁ или ПСВ 60–80% от должного	ОФВ ₁ или ПСВ ≤60% от должного
Разброс ПСВ	Разброс ПСВ или ОФВ ₁ <20%	Разброс ПСВ или ОФВ ₁ 20–30%	Разброс ПСВ или ОФВ ₁ >30%	Разброс ПСВ или ОФВ ₁ >30%

Примечание. Достаточно наличия одного из перечисленных критериев тяжести соответствующей группы, чтобы отнести течение заболевания к более тяжёлой степени. ПСВ — пиковая скорость выдоха; КДБА — короткодействующие β₂-агонисты; ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду.

Note. Detecting of a one of the listed severity criteria in a column describing more severe variant of asthma is enough to diagnose the more severe variant of asthma in a patient. ПСВ — peak exhalation rate; КДБА — short-acting β₂-agonists; ОФВ₁ — the volume of forced exhalation in the first second.

Таблица 3. Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести у пациентов, уже получающих лечение**Table 3. Classification of the asthma severity in the receiving treatment patients**

Степень тяжести	Определение (ступень терапии)	Получаемое лечение*
Лёгкая БА	Астма, которая хорошо контролируется терапией ступени 1 и 2	Низкие дозы ИГКС-КДБА по потребности или низкие дозы ИГКС или АЛТР
БА средней степени тяжести	Астма, которая хорошо контролируется терапией ступени 3	Низкие дозы ИГКС/ДДБА
Тяжёлая БА	Астма, требующая терапии ступени 4 и 5, для того чтобы сохранить контроль, или БА, которая остаётся неконтролируемой, несмотря на эту терапию (ступень 5)	Средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА, тиотропия бромид**, или фиксированная комбинация ИГКС/ДБА/ДДАХ, таргетная терапия и/или СГКС

Примечание. * Более подробное описание ступенчатой терапии бронхиальной астмы (БА) представлено на рис. 1. ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; АЛТР — антагонист лейкотриеновых рецепторов; КДБА — короткодействующие β_2 -агонисты (сальбутамол** и формотерол**); ДДБА — длительнодействующие β_2 -агонисты; ДДАХ — длительнодействующие антихолинергические средства; СГКС — системные глюкокортикостероиды.

Note. * More detailed describing of steps of the asthma therapy is demonstrated in picture 1. ИГКС — inhaled corticosteroids; АЛТР — leukotriene receptor antagonists; КДБА — short-acting beta2-agonists (salbutamol and formoterol); ДДБА — long-acting beta2-agonists; ДДАХ — long-acting muscarinic antagonists; СГКС — systemic corticosteroids.

Таблица 4. Определение уровня контроля симптомов бронхиальной астмы**Table 4. Establishing of the control level of the asthma by the its symptoms**

За последние 4 недели у пациента отмечались:		Уровень контроля		
		Хорошо контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
• Дневные симптомы чаще 2 раз в неделю. <i>Для детей до 6 лет — чаще чем 1 раз в неделю</i>	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>	Ничего из перечисленного	1–2 из перечисленного	3–4 из перечисленного
• Ночные пробуждения из-за бронхиальной астмы	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>			
• Потребность в препарате для купирования симптомов чаще 2 раз в неделю*. <i>Для детей до 6 лет — чаще чем 1 раз в неделю</i>	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>			
• Любое ограничение активности из-за бронхиальной астмы. <i>Для детей до 6 лет — бегают, играет меньше, чем другие дети; быстро устает от ходьбы/игры</i>	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>			

Примечание. * За исключением использования бронходилататоров (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) перед физической нагрузкой.

Note. * Except for the take-on of bronchodilators (remedies for therapy of obstructive lung diseases) before exercises.

Аллергическая БА: наиболее легко распознаваемый фенотип, при котором БА обычно начинается в детстве, связана с наличием других аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая аллергия) у пациента или родственников. Для этого фенотипа характерно эозинофильное воспаление дыхательных путей. Пациенты с аллергической БА обычно хорошо отвечают на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС).

Неаллергическая БА: встречается преимущественно у взрослых, не связана с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у пациентов с данным фенотипом может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным. В зависимости от характера воспаления пациенты с неаллергической астмой могут не отвечать на терапию ИГКС.

БА с поздним дебютом: у некоторых пациентов, особенно у женщин, астма развивается впервые уже во взрослом возрасте. Эти пациенты чаще не имеют аллергии и, как правило, являются относительно рефрактерными к терапии глюкокортикостероидами (ГКС), или им требуются более высокие дозы ИГКС.

БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей: у некоторых пациентов с длительным анамнезом БА, по-видимому, вследствие ремоделирования бронхиальной стенки развивается фиксированная обструкция дыхательных путей.

БА у пациентов с ожирением: пациенты с ожирением и БА часто имеют выраженные респираторные симптомы, не связанные с эозинофильным воспалением.

Трудная для лечения БА: это астма, которая не контролируется, несмотря на лечение на ступени 4 и 5.

Таблица 5. Определение степени тяжести обострений бронхиальной астмы

Table 5. Establishing of the severity of the asthma exacerbations

Степень тяжести	Критерии
Лёгкое обострение БА или обострение БА средней степени тяжести	Усиление симптомов. ПСВ ~
Тяжёлое обострение БА	ПСВ ~
Жизнеугрожающая астма	ПСВ <33% от лучших значений. SpO ₂ <92%. PaO ₂ <60 мм рт.ст. Нормокапния (PaCO ₂ 35–45 мм рт.ст.). «Немое» лёгкое. Цианоз. Слабые дыхательные усилия. Брадикардия. Гипотензия. Утомление. Оглушение. Кома
Астма, близкая к фатальной	Гиперкапния (PaCO ₂ >45 мм рт.ст.) и/или Потребность в проведении механической вентиляции лёгких

Примечание. БА — бронхиальная астма; ПСВ — пиковая скорость выдоха; SpO₂ — насыщение гемоглобина крови кислородом; PaO₂ — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; PaCO₂ — парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови.

Note. БА — bronchial asthma; ПСВ — peak expiratory flow; SpO₂ — oxygen saturation of blood; PaO₂ — arterial oxygen partial pressure; PaCO₂ — arterial carbon dioxide partial pressure.

пени 4 или 5 по GINA [например, ИГКС в средней или высокой дозе со вторым контроллером (ДДБА или АЛТР); поддерживающая терапия ГКС], или для которой требуется такое лечение для поддержания хорошего контроля симптомов и уменьшения риска обострений. Во многих случаях БА может быть трудной для лечения из-за модифицируемых факторов, таких как неправильная техника ингаляции, плохая приверженность лечению, курение или сопутствующие заболевания, или из-за неправильного диагноза (подробнее см. раздел 7.1).

Тяжёлая астма является подгруппой трудно поддающейся лечению астмы и означает астму, которая остаётся неконтролируемой, несмотря на приверженность максимально оптимизированной терапии и лечению сопутствующих заболеваний, или ухудшается, когда высокие дозы ГКС уменьшаются. Большая часть пациентов с тяжёлой БА относится к Т2-эндотипу БА и имеет эозинофильное воспаление в слизистой нижних дыхательных путей, в формировании которого участвуют Th2-лимфоциты и врождённые лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2), генерирующие цитокины Т2-профиля (интерлейкин 4, интерлейкин 5, интерлейкин 13).

Формулировка диагноза

В диагнозе должны быть указаны:

1) этиология (если установлена);

- 2) степень тяжести;
- 3) уровень контроля;
- 4) сопутствующие заболевания, которые могут оказать влияние на течение БА;
- 5) при наличии — обострение с указанием его степени тяжести.

Примеры формулировок диагноза:

- Бронхиальная астма, аллергическая форма, средней степени тяжести контролируемое течение. Аллергический ринит круглогодичный, лёгкое течение. Сенсibilизация к аллергенам клещей домашней пыли.
- Бронхиальная астма неаллергическая, эозинофильная, средней степени тяжести, частично контролируемое течение. Риносинусит полипозный рецидивирующий. Непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП): «аспириновая триада» / индуцированное ацетилсалициловой кислотой** и/или НПВП респираторное заболевание.
- Бронхиальная астма, аллергическая форма, средней степени тяжести, обострение средней степени тяжести. Аллергический ринит, сезонный, тяжёлое течение. Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам (деревья).
- Бронхиальная астма, неаллергическая форма, тяжёлое течение; обострение тяжёлое; астматический статус, компенсированная стадия. Обострение II ст.

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

Характерными симптомами БА являются свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель.

Симптомы варьируемы по времени и интенсивности и часто ухудшаются ночью или рано утром. Клинические проявления БА могут провоцировать респираторные вирусные инфекции, физические упражнения, воздействие аллергенов, изменения погоды, контакт с неспецифическими раздражителями [1].

Типичными клиническими симптомами БА у детей являются свистящие хрипы, кашель, одышка, часто усиливающиеся в ночное время или при пробуждении. При развитии обострения БА у детей появляются навязчивый сухой или малопродуктивный кашель (иногда до рвоты), экспираторная одышка, шумное свистящее дыхание.

При сборе анамнеза у пациента с БА рекомендуется выяснять причины возникновения, продолжительность клинических проявлений и разрешения симптомов, наличие аллергических реакций у пациента и его кровных родственников, причинно-следственные особенности возникновения признаков болезни и её обострений (табл. 6) [1].

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

- Диагноз БА рекомендуется устанавливать на основании жалоб и анамнестических данных

пациента, результатов функциональных методов обследования, специфического аллергологического обследования и исключения других заболеваний [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Диагностику БА у детей рекомендуется основывать на оценке клинических симптомов, наличии факторов риска развития БА при исключении других причин бронхиальной обструкции [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. При сборе анамнеза следует обсудить весь набор симптомов за последние 3–4 месяца, обратив особое внимание на те, которые беспокоили в течение 2 предшествующих недель. Свистящее дыхание должно быть подтверждено врачом, поскольку родители могут неправильно интерпретировать звуки, издаваемые их ребёнком при дыхании [13]. При постановке диагноза также следует учитывать ответ на терапию, направленную на контроль заболевания.

Особенности диагностики бронхиальной астмы в разные возрастные периоды

Дети первых двух лет жизни. Для детей от 0 до 2 лет с БА характерны наследственная отягощённость по аллергическим заболеваниям (особенно по материнской линии); высокая распространённость аллергических проявлений со стороны кожных покровов и аллергических реакций на пищевые продукты и медикаменты; отчётливый эффект бронхолитической терапии.

Таблица 6. Клинические признаки, увеличивающие и уменьшающие вероятность наличия бронхиальной астмы

Table 6. Clinical features affecting (increasing or decreasing) the likelihood of the asthma

Клинические признаки, повышающие вероятность наличия бронхиальной астмы	Клинические признаки, уменьшающие вероятность наличия бронхиальной астмы
<p>Наличие более одного из следующих симптомов: хрипы, удушье, чувство заложенности в грудной клетке и кашель, особенно в случаях:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ухудшения симптомов ночью и рано утром; • возникновения симптомов при физической нагрузке, воздействии аллергенов и холодного воздуха; • возникновения симптомов после приёма ацетилсалициловой кислоты** или бета-адреноблокаторов. <p>Наличие атопических заболеваний в анамнезе. Наличие бронхиальной астмы и/или атопических заболеваний у родственников. Распространённые сухие свистящие хрипы при выслушивании (аускультации) грудной клетки. Низкие показатели ПСВ или ОФВ₁ (ретроспективно или в серии исследований), не объясняемые другими причинами. Эозинофилия периферической крови, не объясняемая другими причинами</p>	<p>Выраженные головокружения, потемнение в глазах, парестезии. Хронический продуктивный кашель при отсутствии свистящих хрипов или удушья. Постоянно нормальные результаты обследования грудной клетки при наличии симптоматики. Изменение голоса. Возникновение симптомов исключительно на фоне простудных заболеваний. Наличие большого стажа курения (более 20 пачек/лет). Заболевания сердца. Нормальные показатели ПСВ или спирометрии при наличии клинических проявлений</p>

Примечание. ПСВ — пиковая скорость выдоха; ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за 1 секунду.

Note. ПСВ — peak expiratory flow; ОФВ₁ — forced expiratory volume in one second.

Во время острой респираторной вирусной инфекции у таких детей в ранние сроки развивается выраженный бронхообструктивный синдром. Однако на практике ни один из указанных признаков в отдельности, а также исследование уровня общего иммуноглобулина Е (IgE) в крови не может служить достоверным дифференциально-диагностическим критерием острого бронхита с бронхообструктивным синдромом и БА [14, 15].

Дети 2–5 лет. Ключевым критерием диагностики БА в этом возрасте является персистирование симптомов на протяжении последнего года, за исключением случаев только пыльцевой сенсибилизации (Приложение Г7).

Наиболее частые триггеры — респираторные вирусы, аллергены (клещи домашней пыли, эпидермальные аллергены, пыльца аллергенных растений, пищевые), а также физическая нагрузка.

Дети 6–12 лет. В данной возрастной группе вирусиндуцированная астма остаётся частой формой заболевания.

Подростки старше 12 лет. БА может дебютировать в подростковом возрасте, при этом частым проявлением является бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой.

Следует также учитывать, что пациенты нередко курят, а страх удушья формирует тревожность, чувство отверженности, подкрепляемые переживаниями своего отличия от сверстников.

Основные диагностические мероприятия, проводимые у детей при диагностике бронхиальной астмы, представлены в Приложении А3.3.

2.1. Жалобы, анамнез

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

2.1.1. Жалобы и анамнез у взрослых

- Для оценки контроля БА у взрослых пациентов рекомендуется использовать тест по контролю над астмой (АСТ) (Приложение Г1) и вопросник по контролю над астмой (АСQ-5) (Приложение Г3) [16–18].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарий. Проведение повторной оценки контроля БА требуется не позже чем через 3 месяца от начала терапии [1].

2.1.2. Жалобы и анамнез у детей

Ключевым моментом в диагностике БА у детей является наличие в анамнезе повторяющихся эпизодов свистящего дыхания (обычно более трёх). Наличие атопии (аллергический ринит, пищевая аллергия или атопический дерматит) и отягощённый семейный анамнез свидетельствуют чаще всего в пользу диагноза.

При сборе анамнеза следует обратить внимание на наличие типичного симптомокомплекса: повторяющиеся приступы кашля, свистящее дыхание; затруднённое дыхание или чувство стеснения в груди, вызванные различными триггерами (такими как респираторная инфекция, табачный дым, контакт с животными или пылью и т.д.; физической нагрузкой, стрессом) и проявляющиеся в основном ночью или ранним утром.

У детей в возрасте младше 2 лет могут также отмечаться шумное дыхание; рвота, связанная с кашлем; ретракция (втяжение уступчивых мест грудной клетки); трудности с кормлением (стонущие звуки, вялое сосание); изменение частоты дыхания.

Длительный кашель на первом году жизни и кашель без симптомов острой респираторной инфекции может быть маркером угрозы развития БА в дальнейшем.

- Для оценки контроля БА у детей рекомендуется использовать тест по контролю над астмой (АСТ). АСТ используется у детей старше 12 лет, сАСТ — у детей с 4 до 11 лет (Приложение Г1–2) [17, 18].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

2.2. Физикальное обследование

2.2.1. Физикальное обследование у взрослых

Наиболее часто при БА выявляют свистящие хрипы, которые у ряда пациентов выслушиваются только во время форсированного выдоха.

В связи с вариабельностью проявлений БА изменения со стороны дыхательной системы при физикальном обследовании могут отсутствовать.

2.2.2. Физикальное обследование у детей

При аускультации лёгких могут выслушиваться свистящие хрипы (иногда только при форсированном выдохе; удлинение выдоха); перкуторно может определяться коробочный оттенок звука. Физикальные изменения могут отсутствовать.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

2.3.1. Лабораторные диагностические исследования у взрослых

- Рекомендуется проведение развёрнутого общего (клинического) анализа крови всем пациентам при первичной диагностике и в динамике с целью оценки эозинофильного воспаления, а также при отборе пациентов для лечения генно-инженерными биологическими препаратами [19–22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Частота исследования в динамике определяется индивидуально.

- Рекомендовано исследование уровня общего IgE в крови при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения с целью определения наличия аллергического воспаления и диагностики фенотипа астмы, а также при отборе пациентов для терапии омализумабом** специфических IgE в крови и комплексной оценке эффективности терапии омализумабом** (исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови) [23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Частота исследований в динамике определяется индивидуально.

- Рекомендовано определение уровня специфических IgE в крови (исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови) при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения с целью идентификации сенсibilизации и возможных триггерных факторов (исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови), в том числе когда выполнение кожных проб не представляется возможным [23, 24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Частота исследований в динамике определяется индивидуально. Противопоказаний для данного исследования нет. Пациенту могут проводиться определение уровня специфических IgE в крови (исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови) или кожные пробы (накожные исследования реакции на аллергены) в зависимости от индивидуального состояния, переносимости, возраста, аллергенного спектра, получаемой терапии (см. комментарий к тезису-рекомендации о накожных исследованиях реакции на аллергены).

2.3.2. Лабораторные диагностические исследования у детей

- Рекомендуется проведение общего (клинического) развернутого анализа крови всем пациентам при первичной диагностике и в динамике с целью оценки эозинофильного воспаления, а также при отборе пациентов для лечения меполизумабом** [20–22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Частота исследования в динамике определяется индивидуально.

- Рекомендовано исследование уровня общего IgE в крови при первичной диагностике и в

процессе динамического наблюдения с целью определения наличия аллергического воспаления и диагностики фенотипа астмы, а также при отборе пациентов для терапии омализумабом** специфических IgE в крови и комплексной оценке эффективности терапии омализумабом** (исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови) [23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Частота исследований в динамике определяется индивидуально.

- Рекомендовано определение уровня специфических IgE в крови (исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови) при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения с целью идентификации сенсibilизации и возможных триггерных факторов (исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови), в том числе когда выполнение кожных проб не представляется возможным [23, 24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Частота исследований в динамике определяется индивидуально. Противопоказаний для данного исследования нет. Пациенту могут проводиться определение уровня специфических IgE в крови (исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови) или кожные пробы (накожные исследования реакции на аллергены) в зависимости от индивидуального состояния, переносимости, возраста, аллергенного спектра, получаемой терапии (см. комментарий к тезису-рекомендации о накожных исследованиях реакции на аллергены).

2.4. Инструментальные диагностические исследования

2.4.1. Инструментальные диагностические исследования у взрослых

Спирометрия (исследование неспровоцированных дыхательных объёмов и потоков; исследование дыхательных объёмов с применением лекарственных препаратов; исследование дыхательных объёмов при провокации физической нагрузкой)

- У всех пациентов с подозрением на БА рекомендуется использовать спирометрию в качестве начального исследования для выявления и

** Здесь и далее по тексту обозначены препараты, относящиеся к перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72761778/>

оценки степени тяжести обструкции дыхательных путей [1, 25–27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. *Повторные исследования функции лёгких часто более информативны, чем единичное обследование. Повторное проведение спирометрии требуется не позже чем через 3 месяца от начала терапии. Нормальные показатели спирометрии (или пикфлоуметрии) не исключают диагноза БА.*

- Всем пациентам с БА рекомендуется выполнять бронходилатационный тест для определения степени обратимости обструкции под влиянием бронхорасширяющих препаратов (препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) [28, 29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. *Бронходилатационный тест считается положительным, если после ингаляции бронходилататора (препарата для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) коэффициент бронходилатации по объёму форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) составляет не менее 12%, при этом абсолютный прирост составляет 200 мл и более.*

Исследование бронхиальной гиперреактивности

- У пациентов с нормальными показателями спирометрии и отрицательным бронходилатационным тестом для подтверждения диагноза БА рекомендуется использовать тесты на выявление бронхиальной гиперреактивности (БГР) — бронхоконстрикторные тесты [30, 31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. *Обычно выявление БГР основано на измерении ответа показателя ОФВ₁ на ингаляцию повышающих концентраций метахолина. Ответ рассчитывается в виде концентрации (или дозы) провокационного агента, вызывающего 20% падение показателя ОФВ₁.*

- Пациентам с подозрением на так называемую «астму физического усилия» рекомендуется проведение бронхоконстрикторного теста с физической нагрузкой для исключения бронхоспазма, вызванного охлаждением и высушиванием слизистой дыхательных путей при физической нагрузке [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. *Положительный ответ на нагрузку (падение ОФВ₁ более чем на 10%) — специфический индикатор БА. Этот тест более специфичен для диагностики бронхиальной астмы, но менее чувствителен, чем исследования с метахолином.*

Мониторирование исследований пиковой скорости выдоха с помощью пикфлоуметра (неспровоцированных дыхательных объёмов и потоков с использованием пикфлоуметра)

- У пациентов с клиническими симптомами БА, у которых нет возможности провести спирометрию или дополнительные диагностические тесты, рекомендуется использовать множественные измерения неспровоцированных дыхательных объёмов и потоков с использованием пикфлоуметра для оценки пиковой скорости выдоха (ПСВ), выполняемые в течение по меньшей мере 2 недель для подтверждения variability скорости воздушного потока (Приложение Г4) [25, 33, 34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. *У пациентов с типичными респираторными симптомами выявление повышенной средней суточной variability ПСВ (>10% у взрослых и >13% у детей) подтверждает диагноз БА. Результаты мониторинга ПСВ с применением исследований неспровоцированных дыхательных объёмов и потоков с использованием пикфлоуметра должны интерпретироваться с учётом клинической ситуации, поскольку variability ПСВ может быть повышена при заболеваниях, с которыми чаще всего проводится дифференциальная диагностика БА.*

2.4.2. Инструментальные диагностические исследования у детей

- Оценку функции внешнего дыхания в условиях форсированного выдоха рекомендуется осуществлять у детей с подозрением на БА в возрасте старше 5–6 лет (спирометрия: исследование неспровоцированных дыхательных объёмов и потоков; исследование дыхательных объёмов с применением лекарственных препаратов) и для мониторинга астмы [1, 35, 36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. *У детей с контролируемым течением БА показатели функции лёгких могут быть снижены незначительно или соответствовать нормальным параметрам. У детей младше 5 лет может быть использована компьютерная бронхофонография.*

- Обратимость бронхиальной обструкции у детей с БА старше 5–6 лет рекомендуется оценивать в бронходилатационном тесте (исследование дыхательных объёмов с применением лекарственных препаратов) по приросту ОФВ₁ более 12% [28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- У детей с подозрением на астму физического усилия для выявления посленагрузочного бронхоспазма рекомендуется использовать

6-минутный протокол нагрузки бегом (исследование дыхательных объёмов при провокации физической нагрузкой) [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Данный тест имеет диагностическое значение в некоторых сомнительных случаях у пациентов с подозрением на астму физического усилия.

- В качестве метода диагностики и контроля за течением БА у пациентов старше 5 лет при невозможности проведения спирометрии (исследование неспровоцированных дыхательных объёмов и потоков) рекомендуется пикфлоуметрия (исследование неспровоцированных дыхательных объёмов и потоков с использованием пикфлоуметра) [34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Измеряются утренние и вечерние показатели ПСВ, суточная вариабельность ПСВ (см. Приложение Г4).

Пикфлоуметры относительно недороги, портативны и идеально подходят для использования пациентами старше 5 лет в домашних условиях. В целях диагностики наиболее информативен ежедневный мониторинг ПСВ в течение 2–3 нед.

Следует помнить, что данное исследование является менее точным по сравнению со спирометрией.

Ограничением широкого применения данного метода нередко является низкая комплаентность пациентов/их законных представителей, особенно при нетяжёлом течении астмы.

- Для исключения/подтверждения альтернативных диагнозов рекомендовано рассмотреть возможность проведения лучевого исследования (рентгенографии лёгких или компьютерной томографии органов грудной полости) в зависимости от картины заболевания [1].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. При подозрении на врождённые аномалии, хронический инфекционный процесс, инородное тело и др. (см. дифференциальный диагноз БА).

- Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) рекомендовано при доступности данного метода для обнаружения аллергического воспаления дыхательных путей с целью оценки риска обострений при мониторинге астмы и оценки приверженности терапии ИГКС [1].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Повышенный уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), зафиксированный в сроки более 4 недель после перенесённой острой респираторной инфекции у дошкольников с рецидивирующими эпизодами кашля и свистящего дыхания, может быть рассмотрен как один из предикторов развития БА в дальнейшем.

2.5. Иные диагностические исследования

2.5.1. Иные диагностические исследования у взрослых

- В качестве дополнительных маркеров эозинофильного воспаления при необходимости рекомендуется исследовать фракцию оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) и уровень эозинофилов в мокроте (табл. 7) [37–39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий. Повышение эозинофилов в индуцированной мокроте $\geq 3\%$ наиболее часто рассматривается как критерий эозинофильного воспаления дыхательных путей. Эозинофилия крови и мокроты является фактором риска развития обострений и необратимой бронхиальной обструкции при БА.

Показатель FeNO повышен при эозинофильной БА и ассоциируется с хорошим краткосрочным ответом

Таблица 7. Методы оценки воспаления дыхательных путей

Table 7. Assessing methods for the airway inflammation

Тест	Норма	Валидность	
		Чувствительность	Специфичность
Метахолиновая ПК20	>8 мг/мл	Высокая	Умеренная
Физическая нагрузка	Падение ОФВ ₁ >10% от исходных значений	Умеренная	Высокая
FeNO	<25 ppb	Высокая*	Средняя
Эозинофилы в мокроте	<2%	Высокая*	Средняя
Вариабельность ПСВ (% от максимума)	<8** <20%***	Низкая	Средняя

Примечание. * У нелеченных пациентов; ** при двукратном измерении в течение суток; *** при более чем четырёхкратных измерениях; ПК20 — провокационная концентрация метахолина, вызывающая 20% падение ОФВ₁.

Note. * In untreated patients; ** for two measures during 24 hours; *** for more than four measures during 24 hours; ПК20 — provocative concentration of methacholine causing a 20% drop in ОФВ₁.

на ИГКС. Уровень FeNO также повышен при эозинофильном бронхите, атопии и аллергическом рините, снижен у курильщиков, во время бронхоспазма и ранней фазы аллергической реакции. Нормальные значения FeNO, особенно в момент, когда симптоматика отсутствует, не исключают диагноз БА.

2.5.2. Диагностика профессиональной бронхиальной астмы

- С целью диагностики профессиональной БА рекомендуется проводить мониторинг ПСВ не менее 4 раз в течение рабочей смены на протяжении 3–4 рабочих недель с последующим сравнением показателей в выходные дни и/или отпускной период [40].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий. Мониторинг ПСВ обладает высокой степенью чувствительности и специфичности.

- Метахолиновый тест на выявление БГР рекомендуется проводить в периоды экспозиции и элиминации производственных агентов [41].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий. Результаты теста, как правило, коррелируют с дозой ингалированных веществ и ухудшением течения БА на рабочем месте. Отсутствие БГР не позволяет исключить диагноз профессиональной БА.

- Специфический бронхопровокационный тест рекомендуется проводить только в специализированных центрах с использованием экспозиционных камер при отсутствии возможности подтвердить диагноз профессиональной астмы другими методами [42, 43].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Специфический бронхопровокационный тест — золотой стандарт определения причинных факторов (индукторов и триггеров) профессиональной БА.

2.5.3. Иные диагностические исследования у детей

- Кожные скарификационные тесты (накожные исследования реакции на аллергены) рекомендуется проводить у детей любого возраста, кроме пациентов с выраженным атопическим дерматитом/экземой, или при невозможности отмены антигистаминных препаратов для системного применения, или существовании реальной угрозы развития анафилактической реакции на введение аллергена [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Кожные пробы у детей раннего возраста менее чувствительны. Ведущую роль в постановке диагноза БА у этих пациентов играет тщательно собранный анамнез и клиническая картина.

2.5.4. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы

2.5.4.1. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у взрослых

Спектр заболеваний и состояний, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику, зависит от наличия или отсутствия бронхиальной обструкции, определяемой как ОФВ₁/ФЖЕЛ < 0,7 (ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких) до применения бронхолитика (препарат для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) (Приложение Г5).

У пациентов с БА могут иметь место другие заболевания, являющиеся причинами бронхиальной обструкции, что усложняет интерпретацию проведённых исследований. Особенно часто могут сочетаться БА и хроническая обструктивная болезнь лёгких.

- С целью дифференциальной диагностики БА пациентам с бронхиальной обструкцией и возможной БА рекомендуется проведение бронходилатационного теста и/или пробной терапии в течение определённого периода (Приложение Г6) [29, 45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. У пациентов с высокой вероятностью БА рекомендуется сразу приступить к пробному лечению. При положительном бронходилатационном тесте и достижении положительного эффекта при проведении терапевтической пробы в дальнейшем следует лечить пациента как пациента с БА.

При отсутствии обратимости бронхиальной обструкции и положительного ответа при проведении пробного курса терапии следует продолжить дальнейшее обследование для уточнения диагноза (Приложение Б).

- У пациентов с нормальными показателями спирометрии для подтверждения диагноза БА рекомендуется повторить обследование в период наличия симптомов или, если позволяет состояние пациента, после отмены бронхолитиков (препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) [26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с клиническими симптомами БА и нормальными показателями спирометрии рекомендуется дополнительное обследование для выявления БГР и/или воспаления дыхательных путей [30, 31, 37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Эти тесты достаточно чувствительны, поэтому полученные при их проведении результаты в пределах нормы (см. табл. 7) могут служить подтверждением отсутствия БА.

2.5.4.2. Дифференциальная диагностика бронхимальной астмы у детей

- Рекомендовано при диагностике астмы у детей, кроме подтверждения наличия эпизодических симптомов обратимой обструкции дыхательных путей, при наличии соответствующей симптоматики, исключить другие как распространённые, так и редкие нозологии [1, 46, 47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Типичные проявления некоторых патологических процессов, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику, представлены в Приложении А3.4.

Детей в возрасте 5 лет и младше следует направлять на дополнительные исследования при наличии следующих признаков [48]:

- отсутствие прибавки массы тела;
- проявление симптомов в первые месяцы жизни или в очень раннем возрасте (особенно в сочетании с отсутствием прибавки массы тела);
- рвота, связанная с респираторными симптомами;
- постоянные свистящие хрипы;
- отсутствие ответа на лекарственные средства для контроля БА;

— отсутствие связи симптомов со стандартными провоцирующими факторами, такими как вирусные инфекции верхних дыхательных путей;

— очаговые лёгочные или сердечно-сосудистые симптомы или синдром «барабанных палочек»;

— гипоксемия вне связи с вирусным заболеванием.

Любой из перечисленных признаков указывает на наличие альтернативного диагноза и необходимость дальнейшего обследования. При проведении дифференциальной диагностики в зависимости от клинической ситуации можно использовать трахеобронхоскопию, компьютерную томографию органов грудной клетки, а также направлять на консультации специалистов (врача-оториноларинголога, врача-гастроэнтеролога, врача-дерматовенеролога).

2.7. Обострения бронхиальной астмы

Обострения БА представляют собой эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов или заложенности в грудной клетке, требующие изменений обычного режима терапии. Для обострения БА характерно снижение ПСВ и $ОФВ_1$.

Обострения могут развиваться как у пациентов с уже известным диагнозом БА, так и быть первым проявлением БА. Обострения БА могут развиваться у любого пациента, независимо от тяжести заболевания, но чаще возникают при трудноконтролируемой БА. Скорость развития обострения БА может значительно варьировать у разных пациентов — от нескольких минут или часов до 10–14 дней, равно как и время разрешения обострения — от 5 до 14 дней.

- Пациентов с высоким риском смерти, связанной с БА, рекомендуется обучать обращению за медицинской помощью в самом начале обострения [49–51].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. К этой группе относятся пациенты с наличием таких факторов риска, как:

- жизнеугрожающее обострение БА в анамнезе;
- эпизоды ИВЛ по поводу обострения БА в анамнезе;
- пневмоторакс или пневмомедиастинум в анамнезе;
- госпитализация по поводу обострения БА в течение последнего года;
- психологические проблемы (отрицание заболевания);
- социоэкономические факторы (низкий доход, недоступность медикаментов);
- недавнее уменьшение дозы или полное прекращение приёма ГКС;
- низкий комплаенс пациента, низкая приверженность к терапии;
- снижение перцепции (восприятия) одышки.

Причины обострения бронхиальной астмы

К обострению БА могут привести различные триггеры, индуцирующие воспаление дыхательных путей или провоцирующие острый бронхоспазм. Данные триггеры могут существенно различаться у разных пациентов. К основным триггерам относятся инфекции респираторного тракта (в основном вирусы, чаще всего риновирусы), аллергены, аэрополлютанты, физическая нагрузка, метеорологические факторы, приём некоторых лекарственных препаратов [бета-адреноблокаторы у пациентов с «аспириновой БА» (современная терминология — индуцированное ацетилсалициловой кислотой** и нестероидными противовоспалительным препаратами (НПВП) респираторное заболевание)], приём НПВП, эмоциональные реакции и др. Другими факторами, которые способны привести к обострению БА, являются обострение риносинусита, гастроэзофагеальный рефлюкс, беременность и недостаточная терапия.

К факторам риска развития обострений относятся [1]:

- симптомы неконтролируемой БА;
- ИГКС не назначены, плохая приверженность терапии;
- чрезмерное использование КДБА;
- низкий $ОФВ_1$, особенно <60% от должного;
- значительные психологические или социально-экономические проблемы;
- внешние воздействия: курение, воздействие аллергена;
- сопутствующие заболевания: риносинусит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, подтверждённая пищевая аллергия, ожирение;

- эозинофилия мокроты или крови;
- беременность;
- наличие одного и более тяжёлых обострений за последние 12 месяцев.

Клиническая оценка пациента при обострении бронхиальной астмы

- При осмотре пациента с обострением БА рекомендуется исследовать историю заболевания, определять степень его тяжести и потенциальные провоцирующие факторы, оценивать наличие осложнений и ответ на терапию [1, 33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Клиническая оценка пациента с обострением БА, нарастающей одышкой и ухудшением газообмена должна быть проведена очень быстро, при сохранении достаточной тщательности.

- При лечении обострения у всех пациентов с БА рекомендуется регулярно оценивать критерии тяжести обострения, в частности частоту дыхания, частоту сердечных сокращений, ПСВ и показатели пульсоксиметрии (см. табл. 5) [1, 52, 53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Клиническими признаками тяжёлого обострения являются дыхательный дистресс (включая нехватку воздуха для завершения предложения на одном дыхании), тахипноэ, отсутствие дыхательных шумов («немое лёгкое»), цианоз или снижение уровня сознания. При этом ни один из данных признаков по отдельности или вместе не является специфическим, и их отсутствие не исключает наличия обострения БА.

- С целью оценки степени тяжести дыхательной недостаточности при снижении насыщения гемоглобина крови кислородом (SpO_2) $\leq 92\%$ и/или других признаках угрожающей жизни БА рекомендуется проводить исследование кислотно-основного состояния и газов крови [54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. К признакам угрожающей жизни БА помимо снижения уровня SpO_2 относятся изменение сферы сознания (спутанность сознания, сонливость, оглушение, кома), утомление, цианоз, слабое дыхательное усилие, брадикардия, гипотензия, отсутствие дыхательных шумов («немое лёгкое»), снижение ПСВ $< 33\%$.

- Рентгенографию органов грудной клетки в прямой проекции рекомендуется проводить пациентам с обострением БА для исключения медиастинальной эмфиземы или пневмоторакса, при подозрении на пневмонию, клинических признаках угрожающего жизни обострения, необходимости механической вентиляции лёгких [55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

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

3.1. Лечение стабильной бронхиальной астмы

Цели терапии бронхиальной астмы

Современные цели терапии БА [1]:

1. Достижение и поддержание контроля симптомов БА в течение длительного времени;
 2. Минимизация рисков будущих обострений БА, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов терапии.
- У каждого пациента с БА рекомендуется оценивать контроль симптомов, риск развития обострений, необратимой бронхиальной обструкции и побочных эффектов лекарств (Приложение Г8) [1, 33, 56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Наличие у пациента одного или более из указанных в Приложении Г8 факторов повышает риск обострений, даже если симптомы хорошо контролируются.

Ступенчатая терапия бронхиальной астмы у детей, подростков и взрослых

- При лечении БА рекомендуется использовать ступенчатый подход, корректируя объём терапии в зависимости от уровня контроля и наличия факторов риска обострений БА [1, 56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Каждая ступень включает варианты терапии, которые могут служить альтернативой при выборе поддерживающей терапии БА, хотя и не являются одинаковыми по эффективности (см. рис. 1). Первоначальный выбор ступени терапии зависит от выраженности клинических проявлений БА.

Увеличение объёма терапии (переход на ступень вверх) показано при отсутствии контроля и/или наличии факторов риска обострений. Снижение объёма терапии показано при достижении и сохранении стабильного контроля ≥ 3 месяцев и отсутствии факторов риска с целью установления минимального объёма терапии и наименьших доз препаратов, достаточных для поддержания контроля.

- При принятии решения, какой препарат снижать первым и с какой скоростью, рекомендуется принять во внимание тяжесть БА, побочные эффекты лечения, продолжительность приёма текущей дозы, достигнутый положительный эффект и предпочтения пациента [1].

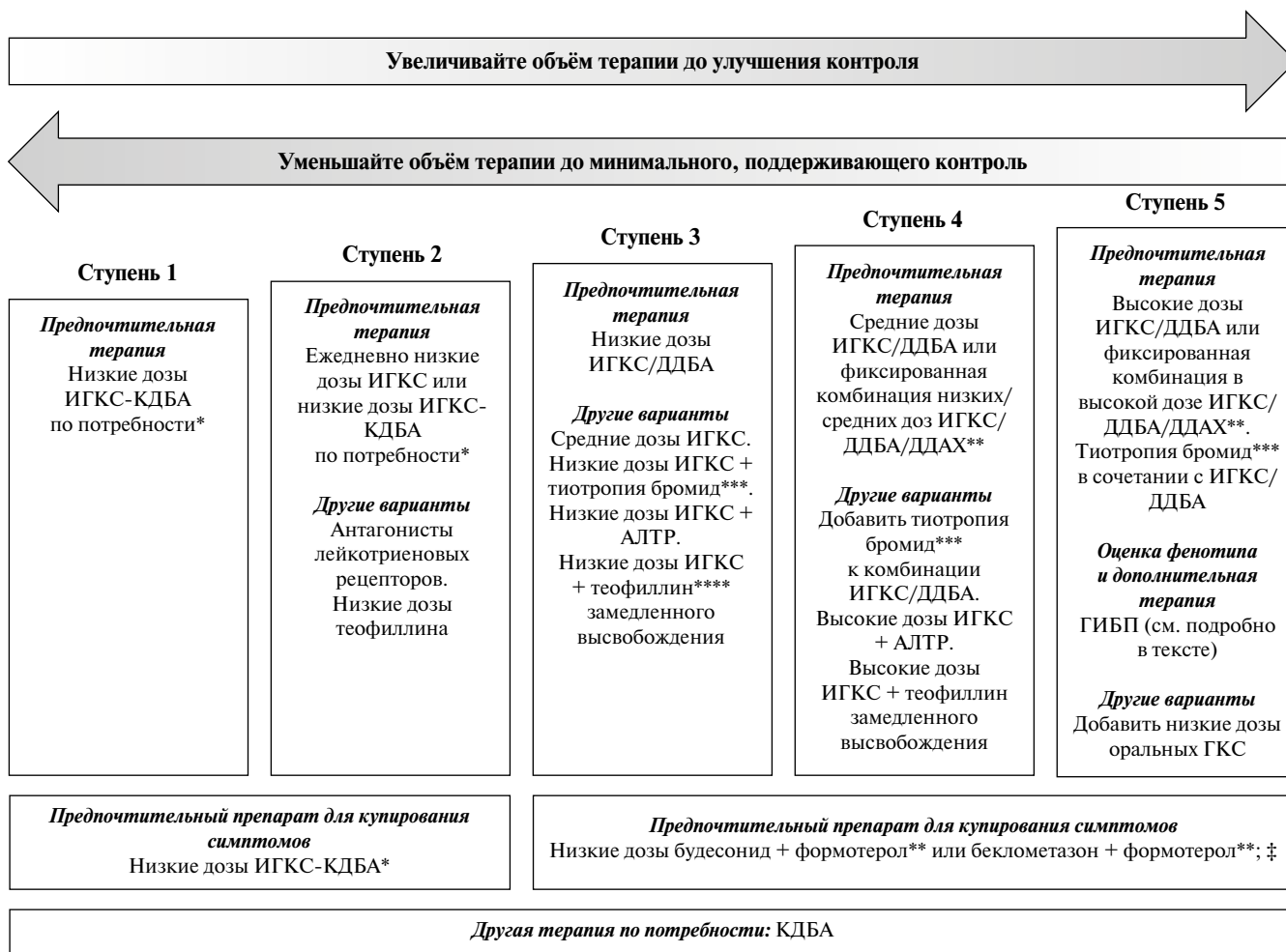


Рис. 1. Ступенчатая терапия бронхиальной астмы.

Fig. 1. Stepwise approach for Asthma Managing.

Примечание. * Фиксированная комбинация будесонид + формотерол** 160/4,5 мкг/доза; зарегистрирована в РФ в режиме «по потребности» для купирования приступов и симптомов у взрослых и подростков 12 лет и старше; фиксированная комбинация беклометазон + сальбутамол зарегистрирована в РФ для купирования симптомов и поддерживающей терапии бронхиальной астмы у пациентов с 18-летнего возраста.

** Фиксированная комбинация ИГКС/ДДБА/ДДАХ vilanterol + umeclidinium bromide + fluticasone furoate 22/55/92 мкг/доза; зарегистрирована в РФ 30.10.2020 для поддерживающей терапии астмы у пациентов с 18 лет и старше. При добавлении ДДАХ предпочтение отдается назначению фиксированной тройной комбинации ИГКС/ДДБА/ДДАХ.

*** Тиотропия бромид в ингаляторе, содержащем раствор; зарегистрирован в РФ для лечения пациентов с 6 лет с сохраняющимися симптомами на фоне приема ИГКС или ИГКС/ДДБА.

‡ Если пациент получает терапию фиксированными комбинациями будесонид + формотерол** или беклометазон + формотерол** в низких дозах, возможно применение тех же препаратов для купирования симптомов, т.е. в режиме единого ингалятора, для пациентов с 18-летнего возраста (для препаратов будесонид + формотерол** в ингаляторах, зарегистрированных в РФ для применения в режиме «по потребности», с 12 лет).

**** Для детей 6–11 лет теофиллин не рекомендован. Предпочтительная терапия на ступени 3 — средние дозы ИГКС.

ИГКС/ДДБА/ДДАХ — ингаляционные глюкокортикостероиды / длительнодействующие β₂-агонисты / длительнодействующие антихолинергические средства; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; РФ — Российская Федерация.

Note. * Fixed combination of budesonide + formoterol** 160/4.5 mkg/dosage is registered in Russian Federation and is approved for as-needed regimen as reliever asthma symptoms and its exacerbations in adults and adolescents 12 years and older; fixed combination of beclomethasone + salbutamol is registered in Russian Federation and is approved for using as reliver asthma symptoms and maintenance therapy of asthma in patients 18 years and older.

** Fixed combination of ИГКС/ДДБА/ДДАХ (vilanterol + umeclidinium bromide + fluticasone furoate 22/55/92 mkg/dosage) is registered in Russian Federation in October 30, 2020 for using as maintenance therapy of asthma in patients 18 years and older. Preference should be given to using a fixed triple combination ИГКС/ДДБА/ДДАХ, when ДДАХ addition in take-on therapy is needed.

*** Solution of tiotropium bromide in dosage form for inhalation is registered in Russian Federation for treatment of patients 6 years and older and receiving ИГКС or ИГКС/ДДБА therapy with persistent asthma symptoms.

‡ If patient receives therapy of fixed combinations low dose budesonide + formoterol or low dose beclomethasone + formoterol, using the combinations as reliever asthma symptoms will be possible (single inhalation regimen) in patients 18 years and older (using for the as-needed regimen of dosage forms for inhalation of budesonide + formoterol are registered in Russian Federation is approved in patients 12 years and older).

**** Theophyllinum is not recommended in children 6–11 years. First-line therapy on step 3 is using of medium dose of ИГКС.

ИГКС/ДДБА/ДДАХ — inhaled glucocorticosteroids / long-acting β₂-agonists / long-acting anticholinergics; ГИБП — genetic engineering biological agents; РФ — Russian Federation.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Снижение дозы ИГКС должно быть медленным в связи с возможным развитием обострения. При достаточном контроле возможно снижение дозы каждые три месяца примерно на 25–50%.

Ступень 1

У взрослых пациентов (≥ 18 лет) с лёгкой БА в качестве предпочтительной терапии БА рекомендуются низкие дозы фиксированной комбинации ИГКС и короткодействующего бета 2-агониста (ИГКС-КДБА) «по потребности»:

- будесонид + формотерол** 160/4,5 мкг, зарегистрированный в РФ для купирования приступов и симптомов в режиме «по потребности» (у взрослых и подростков 12 лет и старше) [57, 58].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. Доза будесонид + формотерол 200/6 мкг является отмеренной дозой, которая эквивалентна доставленной дозе — будесонид + формотерол 160/4,5 мкг [57, 58].

- У взрослых пациентов (≥ 18 лет) с лёгкой БА рекомендуется фиксированная комбинация беклометазон + сальбутамол для купирования симптомов и поддерживающей терапии БА [59, 60].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

- Пациентам с БА с наличием факторов риска обострений (Приложения Г8, Г9) рекомендуется назначать регулярную терапию низкими дозами ИГКС (Приложение Г10) в дополнение к КДБА по потребности [61, 62].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. В настоящее время всем взрослым и подросткам с БА рекомендуется применять противовоспалительную терапию (низкие дозы ИГКС) симптоматически или регулярно для снижения риска тяжёлых обострений БА. Монотерапия КДБА более не рекомендуется [1]. Чрезмерное использование КДБА является небезопасным: выдача ≥ 3 ингаляторов КДБА в год увеличивает риск обострений БА [2], применение ≥ 12 ингаляторов КДБА в год связано с повышенным риском смерти по причине БА [3].

У детей до 5 лет регулярная терапия может начинаться с низких доз ИГКС, с 2 лет — монотерапия АЛТР, кромонами (АТХ — антиаллергические препараты, исключая глюкокортикостероиды). Предпочтение в доставке ИГКС отдаётся небулайзерной терапии у детей [с 6 мес — будесонид** суспензия (Код АТХ: R01AD05), с 6 лет — также беклометазон**], с 1 года — флутиказон со спейсером.

Ступень 2

- На ступени 2 рекомендуется регулярное применение низких доз ИГКС в качестве базисной

терапии и КДБА для купирования симптомов [61–63].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. Начальная доза ИГКС выбирается согласно тяжести заболевания. У взрослых стартовая доза, как правило, эквивалентна дозе беклометазона** 400 мкг в день, у детей — беклометазона** 200 мкг в день (Приложение Г11). У детей в возрасте до пяти лет могут быть необходимы более высокие дозы, если есть проблемы с доставкой лекарственных средств.

Первоначально ИГКС назначаются два раза в день, за исключением циклесонида, мометазона (Код АТХ: R01AD09), будесонида** (Код АТХ: R01AD05), назначаемых однократно в день. После достижения хорошего контроля ИГКС можно применять один раз в день в той же суточной дозе.

Лечение низкими дозами ИГКС редуцирует симптомы БА, повышает функцию лёгких, улучшает качество жизни, уменьшает риск обострений, госпитализаций и смертельных исходов из-за БА. ИГКС более эффективны чем АЛР [65].

- В качестве предпочтительной базисной терапии на ступени 2 также рекомендуются низкие дозы фиксированной комбинации ИГКС и короткодействующего бета 2-агониста (селективного бета 2-адреномиметика) (ИГКС-КДБА) «по потребности» [57, 58].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Будесонид + формотерол** 160/4,5 мкг (Код АТХ: R03AK07) зарегистрирован в РФ для купирования приступов и симптомов в режиме «по потребности» (у взрослых и подростков 12 лет и старше). Доза будесонид + формотерол 200/6 мкг является отмеренной дозой, которая эквивалентна доставленной дозе будесонид + формотерол 160/4,5 мкг [57, 58].

- АЛТР рекомендуются для терапии БА в сочетании с аллергическим ринитом, при вирусиндуцированной БА, астме физического усилия [64–68, 101].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Для взрослых пациентов с лёгкой БА, у которых сохраняется контроль на фоне постоянной терапии ИГКС, рекомендуется рассмотреть перевод на использование фиксированной комбинации ИГКС-КДБА только по потребности [59, 60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Указанный режим терапии позволит избежать типичного для пациентов с лёгкой астмой отказа от ИГКС, сохранив минимальный объём противовоспалительной терапии в период появления симптомов.

- Детям с БА, получающим ≥ 400 мкг в день беклометазона** или его эквивалента (см. Приложение Г11), рекомендуется постоянное наблюдение врача-педиатра и специалиста, врача аллерголога-иммунолога или врача-пульмонолога [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. В плане самоведения у таких пациентов должны быть конкретные письменные рекомендации в случае присоединения интеркуррентного заболевания.

Ступень 3

- Взрослым пациентам с БА на 3-й ступени терапии рекомендуется комбинация низких доз ИГКС (см. Приложение 10) и длительнодействующих β_2 -агонистов (ДДБА) как поддерживающая терапия и КДБА по потребности (см. рис. 1) [69].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. Ингаляторы, содержащие фиксированные комбинации, гарантируют применение ДДБА только вместе с ИГКС и могут улучшать комплаенс. ИГКС/ДДБА с однократным режимом дозирования в сутки (вилантерол + флутиказона фуروات**) улучшают контроль астмы у пациентов в реальной клинической практике в сравнении с другими комбинациями ИГКС/ДДБА [176].

При уменьшении объёма терапии, включающей комбинацию ИГКС/ДДБА, вероятность сохранения контроля выше при уменьшении дозы ИГКС в составе комбинации и отмене ДДБА после перехода на низкие дозы ИГКС.

Добавление ДДБА к той же самой дозе ИГКС обеспечивает дополнительное улучшение симптомов и лёгочной функции с редукцией риска обострений, по сравнению с увеличением дозы ИГКС [69].

- Пациентам с БА старше 18 лет из группы риска по развитию обострений рекомендуется комбинация низких доз будесонид + формотерола** или беклометазон + формотерола** в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов — так называемый режим единого ингалятора [70–73].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. Режим единого ингалятора зарегистрирован для препаратов будесонид + формотерол** (фиксированные комбинации) в виде дозированного порошкового ингалятора (ДПИ) и беклометазон + формотерол** в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ).

Препарат будесонид + формотерол** зарегистрирован в РФ для купирования приступов и симптомов в режиме «по потребности» (у взрослых и подростков 12 лет и старше).

У пациентов групп риска будесонид + формотерола** или беклометазон + формотерола** в качестве единого ингалятора значительно редуцирует обострения и обеспечивает такой же уровень контроля БА на относительно низких дозах ИГКС, по сравнению с фиксированными дозами ИГКС/ДДБА в качестве поддерживающей терапии + КДБА по потребности или по сравнению с высокими дозами ИГКС + КДБА по потребности.

- У детей старше 5 лет на 3-й ступени лечения БА в качестве базисной терапии рекомендуются низкие/средние дозы ИГКС (см. Приложение Г11), или в комбинации с ДДБА, или в комбинации с АЛТР [69, 72, 74, 75].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

- У детей младше 5 лет в качестве дополнения к терапии ИГКС рекомендуются АЛТР [1, 67].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- При наличии у пациента с БА, получающего терапию ИГКС, ограничений по применению ДДБА (нежелательных эффектов, противопоказаний или индивидуальной непереносимости) в качестве альтернативы ДДБА рекомендуется использовать тиотропия бромид** в жидком ингаляторе [1, 76–80].

Для взрослых: уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Для детей: уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Тиотропия бромид** в ингаляторе, содержащем раствор, зарегистрирован в РФ для лечения пациентов с БА с 6 лет. Препарат назначают при сохранении симптомов на фоне приёма ИГКС или ИГКС/ДДБА.

- Назначение тиотропия бромида** в жидком ингаляторе рекомендуется в дополнение к терапии ИГКС/ДДБА у пациентов с частыми и/или тяжёлыми обострениями БА [81–84].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. Показанием к назначению тиотропия бромида** служит наличие 2 и более обострений в год или наличие хотя бы 1 обострения, потребовавшего назначения СГКС или госпитализации.

- У пациентов старше 18 лет с неконтролируемой БА, наличием 1 и более обострений за последний год, несмотря на терапию ИГКС/ДДБА в средних или высоких дозах, рекомендуется использовать тройную комбинацию (ИГКС/ДДБА/ДДАХП) в одном ингаляторе — вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фуروات** [85].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Ступень 4

- На 4-й ступени лечения взрослым пациентам с БА рекомендуется назначение комбинации низких доз будесонид + формотерол** или беклометазон + формотерол** в режиме единого ингалятора или комбинации средних доз ИГКС/ДДБА и КДБА по потребности (см. Приложение Г10) [73, 86] или фиксированных комбинаций низких/средних доз ИГКС/ДДБА/ДДАХ и КДБА по потребности [177].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Пациенты с недостаточным контролем астмы на фоне ИГКС/ДДБА при назначении фиксированной тройной комбинации вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фуруат достигают клинически значимого улучшения функции лёгких и имеют более высокие шансы повысить контроль над заболеванием [177].

- Взрослым и подросткам с БА, имеющим ≥ 1 обострения за предшествующий год, для снижения частоты обострений рекомендуется назначение комбинации низких доз будесонид + формотерол** или беклометазон + формотерол** в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов [73].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

- Пациентам ≥ 6 лет, получающим терапию ступеней 3–4 (см. рис. 1), у которых не был достигнут контроль БА или имели место частые и/или тяжёлые обострения заболевания, рекомендуется назначение тиотропия бромида** в жидкостном ингаляторе [1, 80, 81, 83].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

- У пациентов с БА старше 12 лет при недостаточном контроле БА на фоне использования 800 мкг беклометазона** или его эквивалента в день в комбинации с ДДБА рекомендуется повышение дозы ИГКС до максимальной в сочетании с ДДБА, или добавление АЛТР, или добавление теофиллина замедленного высвобождения [87–89].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Высокие дозы ИГКС могут применяться с помощью ДАИ со спейсером или через небулайзер.

- У детей 6–11 лет с неконтролируемым течением БА на фоне терапии низкими дозами ИГКС в комбинации с ДДБА и применением по требованию КДБА рекомендуется увеличение дозы ИГКС до средней в сочетании с ДДБА, или повышение до максимальных доз ИГКС + ДДБА (с учётом возможных побочных эффектов), или добавление АЛТР [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Высокие дозы ИГКС см. в Приложении Г11.

- Детям 6–11 лет не рекомендована терапия теофиллином в качестве одного из базисных препаратов на 4-й ступени терапии вследствие недостаточных данных по их эффективности и безопасности [1].

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

- На 5-й ступени лечения взрослым пациентам с БА рекомендуется назначение комбинации высоких доз ИГКС/ДДБА или фиксированной комбинации ИГКС/ДДБА/ДДАХ в высокой дозе.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. Назначение фиксированной тройной комбинации вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фуруат в высокой дозе способствует клинически значимому улучшению функциональных показателей и снижению риска обострений в сравнении с применением средних доз ИГКС/ДДБА [177].

- Всех пациентов, особенно детей, с персистирующими симптомами или обострениями БА, несмотря на правильную технику ингаляции и хорошую приверженность лечению, соответствующих 4-й ступени лечения БА, рекомендуется направлять к специалисту-эксперту по лечению тяжёлой БА [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- В качестве дополнительной терапии к максимальной дозе ИГКС ≥ 1000 мкг в эквиваленте беклометазона** рекомендуются тиотропия бромид** [82–84]. В случае Т2-астмы (основные биомаркеры — эозинофилия крови и мокроты; высокие уровни сывороточного IgE; высокие уровни FeNO, клинические — частота обострений) — омализумаб**, меполизумаб**, реслизумаб**, бенрализумаб**, дупилумаб** [90–102]. Менее желательным вариантом терапии является минимально возможная доза системных ГКС.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

- Взрослым пациентам, получающим терапию 4-й ступени лечения БА (см. рис. 1), у которых не был достигнут контроль БА или сохраняются частые (≥ 2 в год) и/или тяжёлые обострения БА (хотя бы 1 обострение в течение года, потребовавшее назначения СГКС или госпитализации), рекомендуется назначение тиотропия бромида** в жидкостном ингаляторе [81, 83].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

- Терапия омализумабом** рекомендуется взрослым, подросткам и детям старше 6 лет с тяжёлой аллергической БА, которая не контролируется лечением, соответствующим ступени 4 [90, 102].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Для назначения терапии омализумабом** у пациентов должны быть наличие клинически значимой атопии с подтверждённой связью между экспозицией аллергенов и развитием симптомов/обострений БА; уровень общего IgE в крови до начала биологической терапии 30–1500 МЕ/мл. У пациентов с аллергической БА терапия омализумабом** приводит к снижению числа обострений, улучшению функции лёгких, снижению дозы или полной отмене системных ГКС у 57% пациентов после 1 года терапии.

- Терапия меполизумабом** (препарат гуманизированных моноклональных антител, избирательно связывающих интерлейкин-5, назначается взрослым и детям в возрасте 12 лет и старше в дозе 100 мг, а для детей в возрасте от 6 до 12 лет — 40 мг в форме подкожной инъекции каждые 4 недели) рекомендована в качестве дополнительного поддерживающего лечения тяжёлой БА эозинофильного профиля воспаления у пациентов старше 6 лет с числом эозинофилов в крови ≥ 150 клеток/мкл на момент начала терапии или у пациентов с числом эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мкл в течение предшествующих 12 месяцев, с обострениями в анамнезе и/или с зависимостью от СГКС [93–95].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Меполизумаб** возвращает уровень эозинофилов в пределы физиологической нормы у пациентов с тяжёлой БА как аллергического, так и неаллергического генеза и при использовании в комбинации с традиционной терапией значительно уменьшает риск обострений, включая обострения с потребностью в госпитализации и/или обращением за неотложной помощью, а также приводит к снижению, вплоть до отмены дозы системных ГКС и обеспечивает улучшение контроля заболевания и качества жизни пациентов. Вводимая доза препарата фиксирована и не зависит от веса пациента и каких-либо биомаркеров воспаления при астме [93–95].

- Терапия реслизумабом** (анти-ИЛ-5) рекомендуется взрослым пациентам (≥ 18 лет) с тяжёлой БА и эозинофильным типом воспаления (персистирующая эозинофилия крови ≥ 400 клеток/мкл) [92].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

- Терапия бенрализумабом** (моноклональное антитело против рецептора ИЛ-5, анти-

ИЛ-5R α) рекомендуется взрослым пациентам ≥ 18 лет с тяжёлой БА с эозинофильным фенотипом (уровень эозинофилов крови ≥ 300 клеток/мкл). Препарат вводится в дозе 30 мг подкожно 1 раз в 4 недели первые 3 инъекции, далее один раз в 8 недель [96, 97].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

- Терапия дупилумабом** (человеческое рекомбинантное моноклональное антитело к ИЛ-4R α , ингибирующее передачу сигналов как от ИЛ-4, так и от ИЛ-13; начальная доза 400 или 600 мг, затем 200 или 300 мг подкожно 1 раз в 2 недели) рекомендуется пациентам в возрасте 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом БА (число эозинофилов в периферической крови ≥ 150 клеток/мкл) или у пациентов с гормонозависимой БА, получающих СГКС (независимо от числа эозинофилов в периферической крови) [98–101].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Дупилумаб** значительно снижает частоту обострений, улучшает лёгочную функцию, контроль БА и качество жизни, даже у пациентов с гормонозависимой БА, при одновременном снижении дозы СГКС. Дупилумаб** также может рассматриваться как терапевтическая опция для пациентов с сочетанием тяжёлой БА и среднетяжёлого и тяжёлого атопического дерматита [101]. Доза препарата не зависит от веса пациента и каких-либо биомаркеров БА.

Для пациентов с тяжёлой эозинофильной астмой, как правило, характерно позднее начало БА, наличие патологии верхних дыхательных путей (хронические риносинуситы часто в сочетании с назальными полипами), наличие фиксированной бронхиальной обструкции, воздушных ловушек и слизистых пробок, обтурирующих мелкие бронхи.

- Взрослым пациентам с БА на системные ГКС, которые ранее не получали ингаляционной терапии, рекомендуется постепенная отмена или уменьшение дозы СГКС при применении ИГКС в дозах до 2000 мкг/сутки, если потребуется [101, 102].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- У детей в возрасте от 5 до 12 лет при превышении дозы ИГКС > 800 мкг/сутки рекомендуется пробное лечение ДДБА, титропия бромидом** в жидкостном ингаляторе (с 6 лет), АЛТР и ксантинами в течение 6 недель [69, 88, 103–105].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Данные препараты должны быть отменены, если не удастся достичь уменьшения дозы ГКС, улучшения симптомов или функции лёгких.

Ингаляционные устройства

- Рекомендуется назначать ингаляторы только после того, как пациенты прошли обучение по использованию устройства и показали удовлетворительную технику ингаляции [106–108].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- Выбор ингаляционного устройства для терапии стабильной БА рекомендуется основывать на предпочтении пациента и оценке правильности использования ингалятора [108, 109].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. *У взрослых и подростков со стабильным течением заболевания ДАИ + спейсер столь же эффективен, как любой другой ручной ингалятор, хотя пациенты могут предпочесть некоторые виды ДПИ. Многие пациенты не готовы использовать спейсер, предпочитая небулайзер.*

- При необходимости добавления ДДАХ к терапии ИГКС/ДДБА на 4–5-й ступенях терапии взрослым пациентам с 18 лет рекомендуется назначение фиксированной тройной комбинации ИГКС/ДДБА/ДДАХ в низких/средних или высоких дозах, что улучшает контроль заболевания, снижает выраженность симптомов и способствует улучшению приверженности к терапии за счёт однократного применения в сутки [177].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

- При назначении пациентам с БА тиотропия бромида** в качестве средства доставки рекомендуется использовать жидкостной ингалятор [81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. *Несмотря на то, что тиотропия бромид** доступен в виде разных ингаляционных устройств, данные по использованию препарата при БА получены только для жидкостного ингалятора и не могут быть экстраполированы на тиотропия бромид** в виде ДПИ. Для лечения БА из ДДАХ зарегистрирован только тиотропия бромид**.*

- У детей от 0 до 5 лет в качестве предпочтительного способа доставки препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей (бронхолитиков) или ИГКС рекомендуется ДАИ + спейсер [1, 110].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. *Лицевая маска необходима, если ребёнок не может дышать из спейсера с использованием мундштука. При неэффективности используется небулайзер. ДПИ обычно проще использовать, однако они требуют определённого усилия вдоха (достижения оптимальной скорости вдоха).*

Другие виды терапии**Аллергенспецифическая иммунотерапия**

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) используется у детей старше 5 лет, подростков и взрослых, если IgE-обусловленная аллергия играет ведущую роль в патогенезе БА.

В результате АСИТ ожидается умеренный клинический эффект в отношении симптомов БА, стероид-спарринговый эффект, улучшение качества жизни, уменьшение специфической БГР.

В настоящее время существуют два метода АСИТ — подкожная (ПКИТ) и сублингвальная (СЛИТ).

- АСИТ рекомендуются к применению у пациентов с БА лёгкой и средней степени тяжести, ассоциированной с аллергическим риноконъюнктивитом, при условии, что БА контролируется фармакотерапией [111].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

- СЛИТ аллергеном клеща домашней пыли рекомендуется в качестве дополнительного варианта терапии на 3-й и 4-й ступенях лечения БА (см. рис. 1) у взрослых пациентов с БА и аллергическим ринитом, сенсibilизированных к клещу домашней пыли, в случае, если они имеют обострения, несмотря на лечение ИГКС и ОФВ₁ >70% должного [112–114].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Методы нетрадиционной и альтернативной медицины

- В связи с отсутствием доказательств положительного клинического влияния на течение БА и улучшение функции лёгких у пациентов с БА не рекомендуется применение таких методов, как иглоукалывание, китайская медицина, гомеопатия, гипноз, техники релаксации, применение ионизаторов воздуха [1, 115].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Дыхание по методу Бутейко (дыхательная техника, направленная на контроль гипервентиляции) рекомендуется как вспомогательное средство снижения уровня восприятия симптомов преимущественно у пациентов с сочетанием БА и гипервентиляционным синдромом и пациентов, необоснованно часто использующих КДБА [116].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. *В одном исследовании [116] показана возможность некоторого уменьшения симптомов и потребности в КДБА при выполнении дыхательной гимнастики по Бутейко, но без влияния на функцию*

лёгких и воспаление. Обучение дыхательной гимнастике следует проводить под контролем специалиста.

В Приложении Г15 представлен алгоритм терапии пациента старше 18 лет с впервые диагностированной БА и пациента старше 18 лет, которому ранее была назначена терапия [117].

3.2. Лечение обострений бронхиальной астмы

Лечение обострений бронхиальной астмы у взрослых и детей в возрасте 6–11 лет

Целями лечения обострений БА является как можно более быстрое устранение бронхиальной обструкции и гипоксемии и предотвращение дальнейших рецидивов.

Ведение пациентов с обострением бронхиальной астмы на догоспитальном этапе

Алгоритм лечения обострения БА на амбулаторном этапе у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 до 11 лет приведен в Приложении Б.

- Нетяжёлые обострения, для которых характерно снижение ПСВ на 25–50%, ночные пробуждения из-за БА и повышенная потребность в КДБА, рекомендуется лечить в амбулаторных условиях [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Если пациент отвечает на увеличение дозы бронхолитика (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) уже после первых нескольких ингаляций, необходимость обращения в отделение интенсивной терапии отсутствует, однако дальнейшее лечение следует проводить под наблюдением врача первичного звена.

- При лёгком и среднетяжёлом обострении БА всем пациентам рекомендуется многократное применение ингаляционных КДБА или комбинаций КДБА и ипратропия бромидов** [118, 119].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. После первого часа необходимая доза КДБА будет зависеть от степени тяжести обострения. Лёгкие обострения купируются 2–4 дозами КДБА с помощью ДАИ каждые 3–4 часа; обострения средней тяжести требуют назначения 6–10 доз КДБА каждые 1–2 часа. Дозы препаратов подбирают в зависимости от ответа конкретного пациента.

Использование комбинации КДБА и ипратропия бромидов** сопровождается снижением частоты госпитализаций и более выраженным улучшением ПСВ и ОФВ₁.

- У детей и взрослых с лёгким и умеренным обострением БА рекомендуется в качестве устройства доставки для короткодействующих бронхолитиков (препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей)

ДАИ + спейсер или небулайзер с подбором дозы в соответствии с эффектом терапии [120].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

- В случае отсутствия ответа или наличия сомнений в ответе на лечение рекомендуется направить пациента в учреждение, где может быть проведена интенсивная терапия [1, 121].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- СГКС рекомендуется использовать для лечения всех обострений БА, кроме самых лёгких [122, 123].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Назначение СГКС особенно показано, если начальная терапия селективными бета 2-адреномиметиками в форме для ингаляций не обеспечила длительного улучшения; обострение развилось у пациента, уже получающего пероральные ГКС; предшествующие обострения требовали назначения пероральных ГКС.

Пероральные ГКС обычно не уступают по эффективности внутривенным ГКС и являются предпочтительными средствами.

- Рекомендуется назначение преднизолона** (или его эквивалента) в дозе 40–50 мг/сут 1 раз в сутки сроком на 5–7 дней [122, 123].

Более безопасной альтернативой системным ГКС при лёгком и среднетяжёлом обострении БА являются ингаляционные формы ГКС, назначаемые через небулайзер.

Проведённые исследования показали, что терапия ингаляционным будесонидом** в средней дозе 4 мг/с приводила к выраженному улучшению параметров ФВД и клинических показателей у пациентов с обострениями БА через 5–7 дней терапии и не сопровождалась значимыми побочными эффектами [124–127].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Постепенное снижение дозы СГКС в течение нескольких дней не рекомендуется, за исключением случаев, когда пациент получал СГКС на постоянной основе до обострения.

Ведение пациентов с обострением бронхиальной астмы на госпитальном этапе

Тяжёлые обострения БА относятся к опасным для жизни экстренным ситуациям.

- Лечение тяжёлых обострений БА рекомендуется проводить в стационарах с наличием ОРИТ [1, 121].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Алгоритм ведения пациентов с обострением БА на госпитальном этапе приведён в Приложении Б.

- Пациентам с обострением БА и $SpO_2 < 90\%$ рекомендуется ингаляционное введение кислорода (4–5 литра в минуту через назальные канюли) [118, 128, 129].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Задачей ингаляционного введения кислорода при обострении БА является поддержание SpO_2 в пределах 93–95%.

Невозможность достичь PaO_2 выше 60 мм рт.ст. при использовании таких доз кислорода может свидетельствовать о наличии истинного шунта, и, следовательно, предполагает другие причины гипоксемии (чаще всего ателектаз доли или всего лёгкого вследствие полной закупорки бронхов густой вязкой мокротой, возможно также наличие пневмоторакса, пневмонии, лёгочной эмболии).

Селективные бета 2-адреномиметики в форме для ингаляций являются наиболее эффективными препаратами терапии обострения БА за счёт скорости и выраженности бронхорасширяющего эффекта.

- Всем пациентам с тяжёлым обострением БА в качестве препаратов первой линии рекомендуется использовать ингаляционные КДБА или комбинацию КДБА и ипратропия бромида** [130, 131].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. При использовании небулайзера в качестве КДБА обычно используют салбутамол** в дозе 2,5 мг на 1 ингаляцию 4 раза в сутки. При тяжёлом приступе кратность и разовая доза салбутамола могут быть увеличены при условии, что максимальная суточная доза салбутамола** составит 40 мг.

Однократная доза салбутамола** при использовании ДАИ со спейсером обычно составляет 400 мкг, кратность введения может значительно варьировать, но, как правило, такая же, как при использовании небулайзера.

Небулайзерная терапия комбинацией β_2 -агониста (селективного бета 2-адреномиметика) и ипратропия бромида** может обеспечивать более выраженный бронхорасширяющий эффект, чем применение препаратов по отдельности. Использование комбинации β_2 -агониста (селективного бета 2-адреномиметика) и антихолинэргического средства сопровождается снижением частоты госпитализаций и более выраженным улучшением ПСВ и ОФВ₁. При обострении БА рекомендовано использование ипратропия бромида** при помощи небулайзера в дозе 500 мкг каждые 4–6 часов, возможно и более частое использование (каждые 2–4 часа).

- Пациентам с тяжёлым обострением БА рекомендуется назначение преднизолона** (или его эквивалента) в дозе 40–50 мг/сут 1 раз в сутки сроком на 5–7 дней [122, 123].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Постепенное снижение дозы СГКС в течение нескольких дней не рекомендуется за исключением случаев, когда пациент получал СГКС на постоянной основе до обострения.

- Пациентам с тяжёлым обострением БА, не способным принимать препараты *per os* вследствие выраженной одышки или проведения респираторной поддержки, рекомендуется парентеральное введение ГКС [1, 121].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Отмену назначенных СГКС рекомендуется проводить только на фоне назначения ИГКС [102].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Если пациент получал ИГКС до обострения, приём ИГКС должен быть продолжен в повышенной дозе.

- Назначение аминофиллина** при лечении тяжёлых обострений БА у взрослых пациентов не рекомендуется [132].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. С учётом эффективности и сравнительной безопасности КДБА теофиллин играет минимальную роль в лечении обострений БА. Его применение может сопровождаться тяжёлыми и потенциально фатальными побочными эффектами, кроме того, аминофиллин уступает β_2 -агонистам (селективным бета 2-адреномиметикам) по выраженности бронхорасширяющего действия.

- Подкожное или внутримышечное введение эпинефрина** рекомендуется при неотложном лечении анафилаксии или ангионевротического отёка [133, 134].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Эпинефрин** не является стандартным средством для лечения обострения БА.

- Пациентам с тяжёлым обострением БА, рефрактерным к назначению КДБА, рекомендуется назначение #магния сульфата** [135–137].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. На фоне терапии #магния сульфатом** (Код АТХ: А06АD04) (2 г внутривенно в течение 20 мин однократно, болюсно, или 8 мл 25% раствора магния сульфата** в ампулах разбавляют инъекционным раствором 0,9% натрия хлорида**) показано уменьшение продолжительности госпитализации у некоторых пациентов с БА, включая взрослых с ОФВ₁ < 25–30% от должного на момент поступления, взрослых и детей, у которых нет ответа на начальное лечение и имеется стойкая гипоксемия, а также детей, у которых ОФВ₁ не достигает 60%

от должного через 1 час от начала лечения. Следует соблюдать осторожность при назначении магния сульфата** пациентам со снижением функции почек.

- Терапию гелиоксом рекомендуется рассматривать в качестве дополнения к медикаментозной терапии у пациентов с тяжёлым обострением БА, не ответивших на стандартное лечение [138, 139].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. Проведённые исследования показали, что терапия гелиоксом у пациентов с тяжёлым обострением БА приводит к уменьшению одышки, парадоксального пульса, гиперкапнии, повышению пиковых инспираторного и экспираторного потоков и уменьшению гиперинфляции лёгких. Терапия гелиоксом может рассматриваться как метод, имеющий точку приложения в начальном периоде лечения, когда в полной мере ещё не проявились свойства медикаментозной терапии.

Гелиокс является смесью гелия и кислорода с содержанием гелия от 60 до 80%.

Достоинством гелиокса является его более низкая плотность по сравнению с воздухом или кислородом. Дыхание гелиоксом позволяет снизить сопротивление потоку в дыхательных путях, что ведёт к снижению работы дыхания и уменьшению риска развития утомления дыхательной мускулатуры [139].

Данных о пользе применения АЛТР при обострении БА крайне мало. В небольших исследованиях показано улучшение ПСВ, но оценка клинической значимости требует дополнительных исследований [140, 141].

- Проведение неинвазивной вентиляции лёгких (НВЛ) рекомендуется пациентам с обострением БА при наличии тяжёлой одышки, гиперкапнии, клинических признаков повышенной работы дыхательной мускулатуры, но без признаков утомления мышц и без нарушения уровня сознания (оглушение или кома) [101, 142, 146].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Возможность успешного применения НВЛ у пациентов с обострением БА была продемонстрирована в нескольких проспективных исследованиях [143, 144]. В большинстве случаев пациенты, получавшие НВЛ в этих исследованиях, не требовали немедленного проведения интубации трахеи и ИВЛ, и характеризовались меньшей тяжестью ОДН по сравнению с пациентами, которым проводилась традиционная ИВЛ.

Проведение ИВЛ требуется пациентам с обострением БА в тех случаях, когда все другие виды консервативной терапии оказались неэффективными.

- ИВЛ рекомендуется при обострении БА в следующих случаях [143, 144]:
 - остановка дыхания;
 - нарушение сознания (сопор, кома);

- нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление (АД) <70 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) <50 в мин или >160 в мин);

- общее утомление, «истощение» пациента;

- утомление дыхательных мышц;

- рефрактерная гипоксемия [парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO₂) <60 мм рт.ст. при фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO₂) >60%].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Ценными ориентирами при назначении ИВЛ являются следующие клинические признаки: признаки чрезмерной работы дыхания и утомления дыхательной мускулатуры, тахипноэ, общее истощение, усталость, сонливость пациента (маркеры гипоксии головного мозга), так как в данной ситуации существует высокий риск быстрого и неожиданного развития остановки дыхания.

- У пациентов с обострением БА не рекомендуется применение следующих препаратов и методов: муколитики; тиопентал натрия** (Код АТХ: N05CA19), кинезитерапия, введение больших объёмов жидкости, антибиотики, бронхоальвеолярный лаваж, плазмаферез [1, 145, 146].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Введение больших объёмов жидкости может быть необходимо у детей первых лет жизни. Антибиотики показаны только в случаях бактериальной инфекции — пневмонии, синусита.

Рекомендации по выписке пациентов из стационара

- Пациентов, у которых достигнут контроль симптомов заболевания (см. Приложение Г3) и достигнуто повышение ПСВ >80% от лучшего или расчётного результата, рекомендуется выписать [145, 146].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентов с БА, у которых показатели функции лёгких (ПСВ и др.) после лечения не достигли нормы, рекомендуется выписать при условии, что им будет обеспечено адекватное медицинское наблюдение в амбулаторных условиях и есть уверенность, что они будут выполнять врачебные рекомендации [145–147].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Рекомендуется назначение КДБА по потребности с постепенным переходом на режим терапии β₂-агонистами (селективными бета 2-адреномиметики), который был назначен пациентам до начала обострения [146, 147].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Потребность в КДБА определяется выраженностью симптомов и объективными признаками улучшения состояния.

По завершении острой фазы заболевания применение ипратропия бромидом** вряд ли даст дополнительный эффект, поэтому можно быстро отменить данный препарат.

- После перенесённого обострения БА рекомендуется назначение или продолжение терапии ИГКС [148, 149].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

- Перед выпиской из стационара рекомендуется провести обучение пациента и составить индивидуальный план самоведения [150].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий. Следует проверить, правильно ли пациент пользуется ингаляторами и пикфлоуметром для мониторинга терапии в домашних условиях.

У пациентов, которых выписывают из отделения неотложной помощи с пикфлоуметром и планом действий, результаты лечения в последующем лучше, чем у пациентов, не имеющих этих инструментов. Необходимо установить, какие факторы вызвали обострение, и принять меры по избеганию воздействия этих факторов в будущем.

- Рекомендуется обеспечить пациента СГКС для короткого курса терапии на случай следующего обострения [101, 146, 151].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Необходимо оценить применение противовоспалительной терапии (препаратами, контролирующими течение БА) во время обострения; важно установить, насколько быстро был увеличен объём терапии, до каких доз, и почему (если это было необходимо) не был начат приём пероральных ГКС.

- Пациенту рекомендуется обратиться к врачу первичного звена или специалисту по лечению БА в течение 24 часов после выписки [146].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий. Цель этого визита — обеспечить продолжение терапии до достижения основных показателей контроля заболевания, в том числе наилучших индивидуальных показателей функции лёгких. У пациентов, пребывавших в отделениях неотложной помощи с обострением БА, предпочтительнее наблюдение у специалиста.

Лечение обострений бронхиальной астмы у детей 5 лет и младше

Целями лечения обострений БА является как можно более быстрое устранение бронхиальной обструкции и гипоксемии и предотвращение дальнейших рецидивов.

Следует оценить степень тяжести обострения астмы, а также:

- уточнить время начала и возможный триггерный фактор обострения;
- обратить внимание на наличие признаков анафилаксии в настоящий момент либо в анамнезе;
- оценить наличие факторов риска летального исхода, связанного с БА;
- выяснить все препараты, которые получает пациент (средства скорой помощи при БА, базисная терапия, любые изменения в лечении БА незадолго до настоящего обострения, приверженность к терапии), а также узнать, принимает ли пациент детского возраста какие-либо лекарственные средства по поводу сопутствующей патологии [1, 47].

- Обострение лёгкой или средней степени тяжести у детей 5 лет и младше рекомендуется лечить в амбулаторных условиях (при отсутствии других показаний для госпитализации) [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- В качестве первой линии терапии рекомендуются возрастные дозы сальбутамола** или комбинации КБДА с ипратропия бромидом** через ДАИ со спейсером или через небулайзер [1, 120].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Сальбутамол** в разовой дозе 100–200 мкг через ДАИ со спейсером или 2,5 мг через небулайзер. Эти дозы можно повторить 2 раза с интервалом 20 минут. Для детей от 2 до 5 лет рекомендуется доза 100–200 мкг (1–2 ингаляции), суточная доза не превышает 800 мкг.

Если симптомы недостаточно хорошо поддаются лечению β_2 -агонистами (селективными бета 2-адреномиметиками), возможно рассмотреть добавление ипратропия бромидом** (250 мкг/доза смешивается с раствором через небулайзер) каждые 20 минут в течение 1 часа.

Может применяться ипратропия бромид + фенотерол** детям до 6 лет (масса тела до 22 кг) — по 0,1 мл (2 кап)/кг массы тела, не более 0,5 мл (10 капель), разведение в чашечке небулайзера осуществляют изотоническим раствором натрия хлорида** до общего объёма 3–4 мл.

Комбинация КБДА с ипратропия бромидом** обеспечивает большее улучшение функции лёгких и способствует уменьшению риска госпитализации.

Если ингаляции КДБА требуются чаще чем каждые 4 часа, то следует отменить ДДБА.

- Рекомендуется в качестве устройства доставки КДБА и ипратропия бромидом** и др. детям 5 лет и старше при обострении лёгкой или средней степени тяжести применять ДАИ со спейсером или небулайзер с мундштуком или с лицевой маской (в зависимости от возможностей ребёнка) [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Детям с обострением БА, находящимся дома с симптомами, не контролируемые ингаляциями КБДА или его комбинацией с ипратропия бромидом** через ДАИ со спейсером до 6–8 доз/сутки или от 2,5 до 5 мг, КБДА или его комбинацией с ипратропия бромидом** через небулайзер более 3 раз в сутки, рекомендуется госпитализация в стационар по экстренным показаниям [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. *Дополнительные дозы бронхолитаторов (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) даются по мере необходимости во время ожидания врача при выраженных симптомах.*

*Во время доставки ребёнка с тяжёлым приступом БА в отделение неотложной помощи назначается бронхолитик (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) + суспензия будесонида** (Код АТХ: R01AD05) через небулайзер с кислородом в качестве рабочего газа. Необходимо индивидуализировать дозу препарата в зависимости от тяжести и ответной реакции пациента.*

- Всем детям с тяжёлым обострением БА или при отсутствии эффекта от бронхоспазмолитической терапии в течение 1 часа рекомендовано назначение СГКС [152].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. *Преднизолон** (Код АТХ: R01AD52) в дозе 1–2 мг/кг в сутки (максимальная суточная доза — 60 мг)*

*Если у ребёнка наблюдалась рвота, преднизолон** назначается повторно. Возможно, внутривенное или внутримышечное введение ГКС в случаях, когда пероральный приём препарата затруднён или невозможен. Обычно достаточно лечения пероральным преднизолоном** в течение трёх дней, но длительность его приёма может быть увеличена до 14 дней для полного купирования симптомов.*

- При неэффективности бронхолитической терапии у детей с 6-месячного возраста рекомендуется назначение суспензии будесонида** (Код АТХ: R01AD05) через небулайзер в качестве альтернативы СГКС [150, 153, 154].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1).

- Детям с угрожающей жизни БА и $SpO_2 < 94\%$ рекомендуется ингаляторное введение кислорода через плотно прилегающую маску или назальные канюли для достижения нормальной сатурации (94–98%) [1, 129].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Внутривенное введение аминофиллина** не рекомендуется применять детям с БА вследствие недостаточной безопасности и эффективности, а также наличия более безопасных и достаточно эффективных лекарственных препаратов [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Не рекомендуется применение антибактериальных препаратов для системного использования детям с обострением БА за исключением наличия чётких указаний на бактериальную инфекцию (например, пневмонию) [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пероральные β_2 -агонисты (селективные бета 2-адреномиметики) не рекомендуются для купирования обострения БА у детей 5 лет и младше [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- У всех пациентов с БА рекомендуется включать в программу реабилитации обучение пациентов и методы физической реабилитации [155].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. *Программа обучения пациентов с БА должна включать предоставление информации о заболевании, составление индивидуального плана лечения для пациента и обучение технике управляемого самоведения.*

Физическая реабилитация улучшает сердечно-лёгочную функцию. В результате проведения тренировки при физической нагрузке увеличивается максимальное потребление кислорода и увеличивается максимальная вентиляция лёгких. По имеющимся наблюдениям, применение тренировки с аэробной нагрузкой, плавание, тренировка инспираторной мускулатуры с пороговой дозированной нагрузкой улучшают течение БА.

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

- Всем пациентам с БА рекомендуется осуществлять контроль над факторами окружающей среды, выступающими в роли триггеров БА [156, 157].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. *У значительной части пациентов существует представление о том, что многочисленные экологические, диетические и иные факторы могут*

быть триггерами БА, и исключение этих факторов может улучшить течение заболевания и уменьшить объём медикаментозной терапии.

Обострение БА могут быть вызваны многими факторами, которые иногда называются триггерами: к их числу относятся аллергены, вирусные инфекции, поллютанты и лекарственные препараты.

В настоящее время существуют лишь небольшое количество мероприятий, которые можно рекомендовать для профилактики БА, так как в развитии этого заболевания участвуют сложные и до конца не выясненные механизмы. Доказательств того, что нефармакологическими методами возможно влиять на течение БА, недостаточно, и требуется проведение широкомасштабных клинических исследований.

- С целью предотвращения развития БА, симптомов БА или обострения БА всем пациентам с БА рекомендуются отказ от курения, выполнение элиминационных мероприятий в отношении причинно-значимых аллергенов, а также снижение массы тела при ожирении [1, 158, 159].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Уменьшение воздействия на пациентов некоторых категорий факторов/триггеров позволяет улучшить контроль над БА и снизить потребность в лекарствах.

Результаты исследований и рекомендации по профилактике БА приведены в Приложениях Г12–14.

6. Организация оказания медицинской помощи

Диагностику и ведение пациентов с БА осуществляют врач аллерголог-иммунолог и/или врач-пульмонолог, также врач-терапевт, или врач-педиатр, или врач общей практики (семейный врач), при необходимости осуществляется консультация/проводится лечение врачами других специальностей.

Показания для госпитализации взрослых пациентов с бронхиальной астмой

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) тяжёлый приступ БА или астматический статус;
- 2) подозрение на развитие осложнений;
- 3) отсутствие быстрого ответа на бронходилатационную терапию;
- 4) дальнейшее ухудшение состояния пациента на фоне начатого лечения;
- 5) длительное использование или недавно прекращённый приём СГКС;
- 6) снижение перцепции (восприятия) одышки.

Лечение в медицинской организации:

- 1) осмотр врачом-терапевтом и/или врачом-пульмонологом не позднее 20 минут от момента поступления в стационар;

- 2) осмотр врачом анестезиологом-реаниматологом при тяжёлом обострении ($\text{SaO}_2 < 90\%$) не позднее 30 минут от момента поступления в стационар;

- 3) пульсоксиметрия не позднее 20 минут от момента поступления в стационар;

- 4) спирометрия с бронходилатационной пробой;

- 5) рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции;

- 6) терапия лекарственными препаратами группы короткодействующих бронходилататоров (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей);

- 7) терапия лекарственными препаратами группы системных и/или ингаляционных ГКС (в зависимости от медицинских показаний);

- 8) ингаляторное введение кислорода (при SpO_2 менее 90%).

Госпитализация детей с обострением бронхиальной астмы

Клиническое состояние пациента и показатели ФВД через 1 час от начала терапии (после 3 ингаляций бронхоспазмолитика) более значимы для решения вопроса о необходимости госпитализации по сравнению с исходным состоянием.

Показания к госпитализации:

- 1) неэффективность лечения в течение 1–3 часов на догоспитальном этапе; тяжёлое обострение БА, астматический статус;

- 2) тяжёлое течение астмы, в том числе обострение на фоне базисной терапии глюкокортикостероидами для приёма внутрь;

- 3) невозможность продолжения плановой терапии дома; неконтролируемое течение БА;

- 4) более двух обращений за медицинской помощью в последние сутки или более трёх в течение 48 часов; плохие социально-бытовые условия;

- 5) наличие сопутствующих тяжёлых соматических и неврологических заболеваний (сахарного диабета, эпилепсии и др.);

- 6) подростковая беременность;

- 7) тяжёлые обострения в анамнезе;

- 8) более 8 ингаляций КДБА за последние 24 часа.

Пациента транспортируют в положении сидя в условиях кислородотерапии.

Оценка ответа на проводимую терапию проводится каждые 1–2 часа.

Перевод в отделение реанимации осуществляют, если есть любой из следующих признаков:

- отсутствие ответа на сальбутамол** в течение 1–2 часов;

- любые признаки тяжёлого обострения;

- учащение частоты дыхательных движений;

- снижение сатурации кислорода.

Госпитализация детей вне обострения БА может быть показана с целью обследования для установ-

ления диагноза или при необходимости динамического наблюдения и/или терапии в стационарных условиях.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1) достигнут контроль симптомов заболевания;
2) достигнуто увеличение ПСВ до 80% от лучшего или расчётного результата на момент выписки из стационара;

3) достигнуто уменьшение частоты приступов удушья не чаще чем 1 раз в день и отсутствие приступов удушья ночью на момент выписки из стационара;

4) пациентов с БА, у которых показатели функции лёгких (ПСВ и др.) после лечения не достигли нормы, рекомендуется выписать при условии, что им будет обеспечено адекватное медицинское наблюдение в амбулаторных условиях, и есть уверенность, что они будут выполнять врачебные рекомендации.

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

7.1. Трудная для контроля бронхиальная астма

Перед рассмотрением диагноза тяжёлой БА необходимо исключить наиболее часто встречающиеся проблемы [89, 102, 105, 160]:

— плохая техника ингаляции (до 80% пациентов);
— низкая приверженность лечению (до 50% пациентов);

— ошибочный диагноз БА;
— наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на течение БА;

— продолжающийся контакт с триггером (аллерген при подтверждённой сенсибилизации, профессиональный триггер).

• У пациентов с трудноконтролируемой БА рекомендуется проводить терапию, соответствующую 4–5-й ступеням лечения БА [102, 161].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Такой объём терапии обусловлен постоянным наличием симптомов и/или частыми обострениями БА.

• У пациентов с трудноконтролируемой астмой рекомендуется микроскопическое исследование нативного и окрашенного препарата мокроты с исследованием эозинофилов для коррекции объёма стероидной терапии [162].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Все работники системы здравоохранения должны осознавать, что плохо контролируемая астма обычно ассоциируется с большими психологическими проблемами. Психологические проблемы должны рассматриваться как часть трудноконтролируемой

БА, у детей это может включать психологические проблемы в семье.

7.2. Астма физического усилия

• У пациентов с астмой физического усилия, занятых физическим трудом/выполняющих физические нагрузки, рекомендуется пересмотреть объём терапии, включая ИГКС [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. У большинства пациентов астма, индуцированная физической нагрузкой, обусловлена плохим контролем заболевания.

• Пациентам с контролируемым течением БА, принимающим ИГКС, при возникновении симптомов заболевания, индуцированных физической нагрузкой, рекомендуется добавить к терапии один из следующих препаратов: АЛТР, ИГКС-КДБА (в том числе непосредственно перед физической нагрузкой), пероральные β_2 -агонисты (селективные бета 2-адреномиметики), ксантины [32, 146, 163].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

7.3. Бронхиальная астма у беременных и у кормящих грудью женщин

Лечение бронхиальной астмы во время беременности

Физиологические изменения, происходящие при беременности, могут вызвать как ухудшение, так и улучшение течения БА. Беременность может влиять на течение БА, а сама астма может влиять на беременность.

• Беременным женщинам со среднетяжёлой и тяжёлой астмой рекомендуется тщательное наблюдение для сохранения хорошего контроля [164, 165].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Контроль БА важен во время беременности как для матери, так и для ребёнка, уменьшая риск возможных осложнений.

• Беременным женщинам с БА, которые курят, рекомендуется отказ от курения [166].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Важно чтобы женщины, которые курят, знали, что это опасно как для самой женщины, так и для её ребёнка.

• КДБА или их комбинацию с ипратропия бромидом** у беременных женщин с БА рекомендуется использовать по обычным показаниям [167, 168].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

• ДДБА, ИГКС, ксантины (оральные и внутривенные) и пероральные ГКС у беременных жен-

щин с БА рекомендуется использовать по обычным показаниям [169, 170].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Пероральные ГКС не должны быть исключены из-за беременности.

- Приём АЛТР рекомендуется продолжить у беременных женщин, которые достигли значительного улучшения контроля на этих препаратах до беременности и не могут достичь его на других лекарствах [169].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Лечение обострений бронхиальной астмы во время беременности

- Беременным женщинам с обострением БА рекомендуется назначать ту же терапию, как и у небеременных, включая КДБА, СГКС и #магния сульфат** (Код АТХ: А06АD04) (см. комментарий раздел 3.2) [171].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий. Для предотвращения гипоксии плода необходимо как можно быстрее купировать возникающие обострения во время беременности с применением КДБА, кислорода и СГКС на ранних этапах.

- Тяжёлое обострение БА у беременных рекомендуется лечить в стационаре [170].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. При тяжёлом обострении БА рекомендуется наблюдение за состоянием плода. Для женщин с плохим контролем БА необходим контакт между врачом-пульмонологом и врачом акушером-гинекологом для раннего перевода женщины с тяжёлым обострением БА в реанимационное отделение.

- При наличии у беременной пациентки с БА гипоксемии рекомендуется немедленное назначение ингаляторного введения кислорода в высоких дозах для поддержания сатурации не ниже 94–95% [172].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Лечение бронхиальной астмы во время родов

Информируйте женщин о следующем:

— приступ БА редко развивается в родах;

— необходимо продолжать приём препаратов для лечения БА во время родов.

- В отсутствие обострения БА кесарево сечение проводится по обычным акушерским показаниям [171].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Если беременной женщине с БА показана анестезия, то региональная блокада более предпочтительна, чем общий наркоз.

- Простагландины F2α (АТХ Простагландины) рекомендуется использовать с осторожностью из-за риска бронхоспазма [172].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Женщинам, которые получали пероральные ГКС в дозе, превышающей 7,5 мг преднизолона** больше 2 недель перед родами, рекомендуется перевод на гидрокортизон** (Код АТХ: А01АD60) 100 мг парентерально каждые 6–8 часов во время родов [172].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Терапия бронхиальной астмы у кормящих грудью женщин

- Пациенткам с БА рекомендуется грудное вскармливание [172].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Женщинам, кормящим грудью, рекомендуется использовать базисную противоастматическую терапию как обычно [170].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

7.4. Бронхиальная астма у подростков

- Врачам, осматривающих подростков (12–18 лет) с любыми кардиореспираторными жалобами, рекомендуется задавать вопросы о симптомах БА с целью её исключения [173].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Врачу рекомендуется обсудить будущий выбор профессии с подростками, страдающими астмой, и указать на профессии, которые увеличивают риск ухудшения симптомов БА [173].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Подросткам с астмой (их родителям и опекунам) рекомендуется избегать воздействия табачного дыма [173].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Подростков с БА следует спросить, курят ли они. Необходимо информировать о рисках табака, дать совет о прекращении курения или рекомендовать не начинать курить.

- Рекомендуется принимать во внимание предпочтения подростков в выборе ингалятора как фактор повышения приверженности к лечению [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Кроме проверки техники ингаляции, необходимо узнать о факторах, которые могут повлиять на использование ингалятора в реальных условиях, таких как школа. Необходимо рассмотреть возможность более портативного устройства (в качестве

альтернативы ДАИ со спейсером) для доставки бронхолитиков (препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) вне дома.

Подростки часто используют методы вспомогательной и альтернативной медицины, что может быть маркером низкого комплаенса. Необходимо активно расспрашивать подростков о применении этих методик.

7.5. Профессиональная астма

Определение, классификация, основные понятия и ответы на ключевые вопросы, касающиеся рекомендаций по диагностике профессиональной БА, приведённые в данном разделе, сформулированы рабочей группой на основании существующих рекомендаций Британского фонда исследований по медицине труда (British Occupational Health Research Foundation), обзора Американского колледжа пульмонологов (American College of Chest Physicians), руководства Агентства исследований по здравоохранению и качеству (Agency for Healthcare Research and Quality).

Профессиональная астма — заболевание, характеризующееся наличием обратимой обструкции и/или гиперреактивности воздухоносных путей, которые обусловлены воспалением, вызванным исключительно факторами производственной среды и никак не связанным с раздражителями вне рабочего места. От 5 до 20% случаев вновь возникшей БА у взрослых, возможно, обусловлены воздействием факторов производственной среды.

Классификация профессиональной бронхиальной астмы:

- 1) IgE-обусловленная;
- 2) ирритантная астма, в том числе синдром реактивной дисфункции дыхательных путей, развившийся вследствие контакта с экстремально высокими концентрациями токсических веществ (паров, газов, дыма);
- 3) астма, обусловленная неизвестными патогенетическими механизмами.

Существует несколько сотен веществ, которые могут вызывать развитие профессиональной БА. При вдыхании в высоких дозах некоторые иммунологически активные сенсибилизаторы ведут себя как ирританты.

Наиболее частыми причинами профессиональной БА являются изоцианаты, мучная и зерновая пыль, канифоль и флюсы, латекс, аллергены животных, альдегиды, металлы, клеи, смолы и древесная пыль. Риск развития сенсибилизации и профессиональной БА увеличивается с повышением концентрации веществ на рабочем месте. Профессиональная астма наиболее часто развивается у животноводов, пекарей, кондитеров, работников химической и пищевой промышленности, парикмахеров, маляров, работающих с краскопультами, медицинских сестёр и других медицинских работников, работников деревообра-

батывающих производств и сварщиков.

Риск профессиональной БА наиболее высок в первые годы работы с веществами высокой молекулярной массы, преимущественно животного происхождения, а также с агентами с низкой молекулярной массой, как, например, ангидриды кислот, изоцианаты и другие химические вещества. Наличие в анамнезе атопии является абсолютным фактором риска только для профессиональной БА, обусловленной воздействием аллергенов с высокой молекулярной массой. Наличие аллергического ринита повышает риск развития профессиональной БА в 4,8 раза, преимущественно в первые годы работы.

Диагностика профессиональной бронхиальной астмы

Предварительный (при приёме на работу) и периодические медицинские осмотры рекомендуется проводить всем работникам для предупреждения развития профессиональной БА, своевременного выявления и профилактики потери трудоспособности пациентов [174].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Методы диагностики профессиональной БА аналогичны таковым при непрофессиональной астме. Алгоритм диагностики профессиональной БА приведён в Приложении Б.

Факторами риска неблагоприятного исхода профессиональной БА являются низкие показатели лёгочных объёмов, высокая степень БГР либо астматический статус при проведении СПБТ.

Тактика ведения пациентов и профилактика профессиональной бронхиальной астмы

- Пациентам с профессиональной астмой рекомендуется перевод на работу вне контакта с причинным фактором [43, 175].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. *Своевременный перевод на другую работу обеспечивает купирование симптомов профессиональной астмы. Медикаментозное лечение профессиональной астмы не способно предотвратить её прогрессирование в случаях продолжения работы в контакте с причинным фактором. Снижение концентрации агентов в воздухе рабочей зоны, применение средств индивидуальной защиты может привести к улучшению течения БА, однако данные подходы менее эффективны.*

Дополнительная информация

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

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

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
<i>Этап постановки диагноза</i>			
1	Выполнена оценка контроля БА	1	A
2	Выполнена спирометрия с бронходилатационным тестом (при отсутствии противопоказаний)	3	A
3	Выполнена рентгенография органов грудной клетки	-	-
4	Выполнен общий анализ крови с подсчётом лейкоцитарной формулы	3	C
<i>Лечение стабильной БА</i>			
1	Выполнено назначение ИГКС или антагонистов лейкотриеновых рецепторов при отсутствии контроля заболевания	1	A
2	Назначен короткодействующий бронходилататор (препарат для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) по потребности (для купирования симптомов заболевания)	1	A
<i>Лечение обострения БА</i>			
1	Выполнен осмотр врачом анестезиологом-реаниматологом при тяжёлом обострении ($SpO_2 < 90\%$) не позднее 30 минут от момента поступления в стационар	-	-
2	Выполнена пульсоксиметрия	1	A
3	Выполнена спирометрия с бронходилатационной пробой	1	A
4	Выполнена рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции с целью проведения скрининга обострений БА	3	C
5	Проведена терапия лекарственными препаратами группы короткодействующих бронходилататоров по потребности	1	A
6	Проведена терапия лекарственными препаратами группы системных и/или ингаляционных глюкокортикостероидов (в зависимости от медицинских показаний)	1	A
7	Выполнено ингаляционное введение кислорода (при SpO_2 менее 90%)	1	A
8	Достигнуто увеличение ПСВ до 80% от лучшего или расчётного результата на момент выписки из стационара	3	A
9	Достигнуты уменьшение частоты приступов удушья не чаще чем 1 раз в день и отсутствие приступов удушья ночью	3	B

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: С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, А.С. Белевский, О.С. Васильева, Н.А. Геппе, Г.Л. Игнатова, Н.П. Княжеская, А.Б. Малахов, Н.Н. Мещерякова, Н.М. Ненашева, Р.С. Фассахов, Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина, О.М. Курбачева, Н.Г. Астафьева, И.В. Демко, Д.С. Фомина, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов, Е.А. Вишнева, Г.А. Новик; составление тезис-рекомендаций: А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, А.С. Белевский, О.С. Васильева, Н.А. Геппе, Г.Л. Игнатова, Н.П. Княжеская, А.Б. Малахов, Н.Н. Мещерякова, Н.М. Не-

нашева, Р.С. Фассахов, Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина, О.М. Курбачева, Н.Г. Астафьева, И.В. Демко, Д.С. Фомина, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов, Е.А. Вишнева, Г.А. Новик; *написание текста:* А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, А.С. Белевский, О.С. Васильева, Н.А. Геппе, Г.Л. Игнатова, Н.П. Княжеская, А.Б. Малахов, Н.Н. Мещерякова, Н.М. Ненашева, Р.С. Фассахов, Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина, О.М. Курбачева, Н.Г. Астафьева, И.В. Демко, Д.С. Фомина, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов, Е.А. Вишнева, Г.А. Новик; *обсуждение тезис-рекомендаций:* А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, А.С. Белевский, О.С. Васильева, Н.А. Геппе, Г.Л. Игнатова, Н.П. Княжеская, А.Б. Малахов, Н.Н. Мещерякова, Н.М. Ненашева, Р.С. Фассахов, Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина, О.М. Курбачева, Н.Г. Астафьева, И.В. Демко,

Д.С. Фомина, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов, Е.А. Вишнева, Г.А. Новик; *редактирование статьи*: А.С. Белевский, О.С. Васильева, Н.А. Геппе, Г.Л. Игнатова, Н.П. Княжеская, А.Б. Малахов, Н.Н. Мещерякова, Н.М. Ненашева, Р.С. Фассахов, Р.М. Хайтов, Н.И. Ильина, О.М. Курбачева, Н.Г. Астафьева, И.В. Демко, Д.С. Фомина, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов, Е.А. Вишнева, Г.А. Новик, А.П. Бобков, Л.Я. Французевич. 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*: S.N. Avdeev, Z.R. Aisanov, A.S. Belevskiy, O.S. Vasilyeva, N.A. Geppe, G.L. Ignatova, N.P. Kniajeskaia, A.B. Malakhov, N.N. Meshcheryakova, N.M. Nenasheva, R.S. Fassakhov, R.M. Khaitov, N.I. Ilyina, O.M. Kurbacheva, N.G. Astafyeva, I.V. Demko, D.S. Fomina, L.S. Namazova-Baranova, A.A. Baranov, E.A. Vishneva, G.A. Novik; *preparation of thesis recommendations*: A.G. Chuchalin, S.N. Avdeev, Z.R. Aisanov, A.S. Belevskiy, O.S. Vasilyeva, N.A. Geppe, G.L. Ignatova, N.P. Kniajeskaia, A.B. Malakhov, N.N. Meshcheryakova, N.M. Nenasheva, R.S. Fassakhov, R.M. Khaitov, N.I. Ilyina, O.M. Kurbacheva, N.G. Astafyeva, I.V. Demko, D.S. Fomina, L.S. Namazova-Baranova, A.A. Baranov, E.A. Vishneva, G.A. Novik; *writing of the text*: A.G. Chuchalin, S.N. Avdeev, Z.R. Aisanov, A.S. Belevskiy, O.S. Vasilyeva, N.A. Geppe, G.L. Ignatova, N.P. Kniajeskaia, A.B. Malakhov, N.N. Meshcheryakova, N.M. Nenasheva, R.S. Fassakhov, R.M. Khaitov, N.I. Ilyina, O.M. Kurbacheva, N.G. Astafyeva, I.V. Demko, D.S. Fomina, L.S. Namazova-Baranova, A.A. Baranov, E.A. Vishneva, G.A. Novik; *discussion of thesis recommendations*: A.G. Chuchalin, S.N. Avdeev, Z.R. Aisanov, A.S. Belevskiy, O.S. Vasilyeva, N.A. Geppe, G.L. Ignatova, N.P. Kniajeskaia, A.B. Malakhov, N.N. Meshcheryakova, N.M. Nenasheva, R.S. Fassakhov, R.M. Khaitov, N.I. Ilyina, O.M. Kurbacheva, N.G. Astafyeva, I.V. Demko, D.S. Fomina, L.S. Namazova-Baranova, A.A. Baranov, E.A. Vishneva, G.A. Novik, A.P. Bobkov, L.Ya. Francuzevica. 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

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. Режим доступа: www.ginasthma.org. Дата обращения: 15.11.2021.
2. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // *Int J COPD*. 2014. Vol. 9. P. 963–974. doi: 10.2147/COPD.S67283
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», IV издание. Москва, 2012. 182 с.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Most Recent Asthma Data. Режим доступа: http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm. Дата обращения: 15.11.2021.
5. Krahn M.D., Berka C., Langlois P., Detsky A.S. Direct and indirect costs of asthma in Canada, 1990 // *Can Med Assoc J*. 1996. Vol. 154, N 6. P. 821–831.
6. Weber E.J., Silverman R.A., Callahan M.L., et al. A prospective multicenter study factors associated with hospital admission among adults with acute asthma // *Am J Med*. 2002. Vol. 113, N 5. P. 371–378. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01242-1
7. Braman S.S., Kaemmerhen J.T. Intensive care of status asthmaticus: a 10-year experience // *JAMA*. 1990. Vol. 264, N 3. P. 366–368.
8. Salmeron S., Liard R., Elkharrat D., et al. Asthma severity adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study // *Lancet*. 2001. Vol. 358, N 9282. P. 629–635. doi: 10.1016/s0140-6736(01)05779-8
9. Krishnan V., Diette G.B., Rand C.S., et al. Mortality in patients hospitalized for asthma exacerbations in the United States // *Am J Respir Crit Care Med*. 2006. Vol. 174, N 6. P. 633–638. doi: 10.1164/rccm.200601-0070C
10. Ненашева Н.М. Клинические фенотипы атопической бронхиальной астмы: диагностика и лечение. Palmarium Academic Publishing, 2012. 319 p.
11. Moore W., Meyers D., Wenzel S., et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program // *Am J Respir Crit Care Med*. 2010. Vol. 181, N 4. P. 315–323. doi: 10.1164/rccm.200906-0896OC
12. Pearce N., Pekkanen J., Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? // *Thorax*. 1999. Vol. 54, N 3. P. 268–272. doi: 10.1136/thx.54.3.268
13. Mellis C. Respiratory noises: how useful are they clinically? // *Pediatr Clin North Am*. 2009. Vol. 56, N 1. P. 1–17, ix. doi: 10.1016/j.pcl.2008.10.003
14. Garcinuno C.A., Gandarillas M.I., Group SS. Early patterns of wheezing in asthmatic and nonasthmatic children // *Eur Respir J*. 2013. Vol. 42, N 4. P. 1020–1028. doi: 10.1183/09031936.00148712
15. Just J., Saint-Pierre P., Gouvis-Echraghi R., et al. Wheeze phenotypes in young children have different courses during the preschool period // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013. Vol. 111, N 4. P. 256–261.e1. doi: 10.1016/j.anaai.2013.07.002
16. O'Byrne P.M., Reddel H.K., Eriksson G., et al. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems // *Eur Respir J*. 2010. Vol. 36, N 2. P. 269–276. doi: 10.1183/09031936.00124009
17. Thomas M., Kay S., Pike J., et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional sur-

- vey // *Prim Care Respir J*. 2009. Vol. 18, N 1. P. 41–49. doi: 10.4104/pcrj.2009.00010
18. Juniper E.F., Svensson K., Mork A.C., Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire // *Respir Med*. 2005. Vol. 99, N 5. P. 553–558. doi: 10.1016/j.rmed.2004.10.008
 19. Kerkhof M., Tran T.N., van den Berge M., et al. Association between blood eosinophil count and risk of readmission for patients with asthma: Historical cohort study // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, N 7. P. e0201143. doi: 10.1371/journal.pone.0201143
 20. Price D.B., Rigazio A., Campbell J.D., et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study // *Lancet Respir Med*. 2015. Vol. 3, N 11. P. 849–858. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00367-7
 21. Albers F.C., Licskai C., Chanez P., et al. Baseline blood eosinophil count as a predictor of treatment response to the licensed dose of mepolizumab in severe eosinophilic asthma // *Respir Med*. 2019. Vol. 159. P. 105806. doi: 10.1016/j.rmed.2019.105806
 22. Bush A. Management of asthma in children // *Minerva Pediatr*. 2018. Vol. 70, N 5. P. 444–457. doi: 10.23736/S0026-4946.18.05351-3
 23. Rath N., Raje N., Rosenwasser L. Immunoglobulin E as a biomarker in asthma // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018. Vol. 38, N 4. P. 587–597. doi: 10.1016/j.iac.2018.06.007
 24. Ahlstedt S., Murray C.S. In vitro diagnosis of allergy: how to interpret IgE antibody results in clinical practice // *Prim Care Respir J*. 2006. Vol. 15, N 4. P. 228–236. doi: 10.1016/j.pcrj.2006.05.004
 25. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., et al. Standardisation of spirometry // *Eur Respir J*. 2005. Vol. 26, N 2. P. 319–338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805
 26. Levy M.L., Quanjer P.H., Booker R., et al. Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations: a General Practice Airways Group (GPIAG) document, in association with the Association for Respiratory Technology & Physiology (ARTP) and Education for Health 3 (1. www.gpiag.org 2. www.artp.org 3. www.educationforhealth.org.uk) // *Prim Care Respir J*. 2009. Vol. 18, N 3. P. 130–147. doi: 10.4104/pcrj.2009.00054
 27. Методические рекомендации по использованию метода спирометрии (утв. Минздравом России). Москва: Российское респираторное общество, 2016. С. 6–7.
 28. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., et al. Interpretative strategies for lung function tests // *Eur Respir J*. 2005. Vol. 26, N 5. P. 948–968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205
 29. Tan W.C., Vollmer W.M., Lamprecht B., et al. Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study // *Thorax*. 2012. Vol. 67, N 8. P. 718–726. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201445
 30. Crapo R.O., Casaburi R., Coates A.L., et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999 // *Am J Respir Crit Care Med*. 2000. Vol. 161, N 1. P. 309–329. doi: 10.1164/ajrccm.161.1.ats11-99
 31. Swartz E., Lang D. When should a methacholine challenge be ordered for a patient with suspected asthma? // *Cleve Clin J Med*. 2008. Vol. 75, N 1. P. 37–40. doi: 10.3949/ccjm.75.1.37
 32. Parsons J.P., Hallstrand T.S., Mastronarde J.G., et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction // *Am J Respir Crit Care Med*. 2013. Vol. 187, N 9. P. 1016–1027. doi: 10.1164/rccm.201303-0437ST
 33. Reddel H.K., Taylor D.R., Bateman E.D., et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice // *Am J Respir Crit Care Med*. 2009. Vol. 180, N 1. P. 59–99. doi: 10.1164/rccm.200801-060ST
 34. Brouwer A.F., Brand P.L. Asthma education and monitoring: what has been shown to work // *Paediatr Respir Rev*. 2008. Vol. 9, N 3. P. 193–199. doi: 10.1016/j.prrv.2008.03.001
 35. Beydon N., Davis S.D., Lombardi E., et al.; American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on Infant and Young Children Pulmonary Function Testing. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children // *Am J Respir Crit Care Med*. 2007. Vol. 175, N 12. P. 1304–1345. doi: 10.1164/rccm.200605-642ST
 36. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R., et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement // *Am J Respir Crit Care Med*. 2019. Vol. 200, N 8. P. e70–e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST
 37. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005 // *Am J Respir Crit Care Med*. 2005. Vol. 171, N 8. P. 912–930. doi: 10.1164/rccm.200406-710ST
 38. Schleich F.N., Manise M., Sele J., et al. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation // *BMC Pulm Med*. 2013. Vol. 13. P. 11. doi: 10.1186/1471-2466-13-11
 39. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C., et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications // *Am J Respir Crit Care Med*. 2011. Vol. 184, N 5. P. 602–615. doi: 10.1164/rccm.9120-11ST
 40. Malo J.L., Cote J., Cartier A. et al. How many times per day should peak expiratory flow rates be assessed when investigating occupational asthma? // *Thorax*. 1993. Vol. 48, N 12. P. 1211–1217. doi: 10.1136/thx.48.12.1211
 41. Baur X., Huber H., Degens P.O., et al. Relation between occupational asthma case history, bronchial methacholine challenge, and specific challenge test in patients with suspected occupational asthma // *Am J Ind Med*. 1998. Vol. 33, N 2. P. 114–122. doi: 10.1002/(sici)1097-0274(199802)33:2<114::aid-ajim3>3.0.co;2-y
 42. Fishwick D., Barber C.M., Bradshaw L.M., et al. Standards of care for occupational asthma // *Thorax*. 2008. Vol. 63, N 3. P. 240–250. doi: 10.1136/thx.2007.083444
 43. Mapp C.E., Saetta M., Maestrelli P., Fabbri L. Occupational asthma. *Eur Respir Monograph*. Ed. by C.E. Mapp. Occupational Lung Disorders, 1999. Vol. 4, Monograph 11. P. 255.
 44. Bousquet J., Heinzerling L., Bachert C., et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens // *Allergy*. 2012. Vol. 67, N 1. P. 18–24. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x
 45. Ait-Khaled N., Enarson D.A., Chiang C.Y., et al. Management of asthma: a guide to the essentials of good clinical

- practice. Vol. 4. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2008.
46. Papadopoulos N.G., Arakawa H., Carlsen K.H., et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 67, N 8. P. 976–977. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x
 47. Аллергология и иммунология. Москва: Союз педиатров России, 2020. 512 с.
 48. Doherty G., Bush A. Diagnosing respiratory problems in young children // *Practitioner*. 2007. Vol. 251, N 1697. P. 20–25.
 49. Gibson P.G., Powell H., Coughlan J., et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma // *Cochrane Database Syst Rev*. 2003. N 1. P. CD001117. doi: 10.1002/14651858.CD001117
 50. Fishwick D., D'Souza W., Beasley R. The asthma self-management plan system of care: what does it mean, how is it done, does it work, what models are available, what do patients want and who needs it? // *Patient Educ Couns*. 1997. Vol. 32, N 1, Suppl. P. S21–33. doi: 10.1016/s0738-3991(97)00093-1
 51. Ramnath V.R., Clark S., Camargo C.A. Multicenter study of clinical features of sudden-onset versus slower-onset asthma exacerbations requiring hospitalization // *Respir Care*. 2007. Vol. 52, N 8. P. 1013–1020.
 52. Geelhoed G.C., Landau L.I., Le Souef P.N. Evaluation of SaO₂ as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma // *Ann Emerg Med*. 1994. Vol. 23, N 6. P. 1236–1241. doi: 10.1016/s0196-0644(94)70347-7
 53. Atta J.A., Nunes M.P., Fonseca-Guedes C.H., et al. Patient and physician evaluation of the severity of acute asthma exacerbations // *Braz J Med Biol Res*. 2004. Vol. 37, N 9. P. 1321–1330. doi: 10.1590/s0100-879x2004000900006
 54. Nowak R.M., Tomlanovich M.C., Sarkar D.D., et al. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma. Predicting patient outcomes // *JAMA*. 1983. Vol. 249, N 15. P. 2043–2046.
 55. White C.S., Cole R.P., Lubetsky H.W., Austin J.H. Acute asthma. Admission chest radiography in hospitalized adult patients // *Chest*. 1991. Vol. 100, N 1. P. 14–16. doi: 10.1378/chest.100.1.14
 56. Taylor D.R., Bateman E.D., Boulet L.P., et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control // *Eur Respir J*. 2008. Vol. 32, N 3. P. 545–554. doi: 10.1183/09031936.00155307
 57. O'Byrne P.M., FitzGerald M., Bateman E.D., et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma // *N Engl J Med*. 2018. Vol. 378, N 20. P. 1865–1876. doi: 10.1056/NEJMoa1715274
 58. Bateman E.D., Reddel H.K., O'Byrne P.M., et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma // *N Engl J Med*. 2018. Vol. 378, N 20. P. 1877–1887. doi: 10.1056/NEJMoa1715275
 59. Papi A., Canonica G.W., Maestrelli P., et al.; BEST Study Group. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma // *N Engl J Med*. 2007. Vol. 356, N 20. P. 2040–2052. doi: 10.1056/NEJMoa063861
 60. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., и др. Принципы выбора терапии для больных лёгкой бронхиальной астмой. Согласованные рекомендации РААКИ и РРО // *Практическая пульмонология*. 2017. № 1. С. 44–54.
 61. Pauwels R.A., Pedersen S., Busse W.W., et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial // *Lancet*. 2003. Vol. 361, N 9363. P. 1071–1076. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12891-7
 62. O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodriguez-Roisin R., et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial // *Am J Respir Crit Care Med*. 2001. Vol. 164, N 8, Pt 1. P. 1392–1397. doi: 10.1164/ajrccm.164.8.2104102
 63. Adams N.P., Bestall J.B., Malouf R., et al. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma // *Cochrane Database Syst Rev*. 2005. Vol. 2005, N 1. P. CD002738. doi: 10.1002/14651858.CD002738.pub2
 64. Philip G., Nayak A.S., Berger W.E., et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis // *Curr Med Res Opin*. 2004. Vol. 20, N 10. P. 1549–1558. doi: 10.1185/030079904x3348
 65. Wilson A.M., Dempsey O.J., Sims E.J., Lipworth B.J. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma // *Clin Exp Allergy*. 2001. Vol. 31, N 4. P. 616–624. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.01088.x
 66. Guevara J.P., Ducharme F.M., Keren R., et al. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma // *Cochrane Database Syst Rev*. 2006. Vol. 2006, N 2. P. CD003558. doi: 10.1002/14651858.CD003558.pub2
 67. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L., et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2005. Vol. 171, N 4. P. 315–322. doi: 10.1164/rccm.200407-894OC
 68. Matsuse H., Tsuchida T., Fukahori S., et al. Retrospective cohort study of leukotriene receptor antagonist therapy for preventing upper respiratory infection-induced acute asthma exacerbations // *Allergy Rhinol (Providence)*. 2013. Vol. 4, N 3. P. E127–131. doi: 10.2500/ar.2013.4.0062
 69. Ducharme F.M., Ni Chroinin M., Greenstone I., Lasserson T.J. Addition of long-acting beta₂-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children // *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. N 5. P. CD005535. doi: 10.1002/14651858.CD005535.pub2
 70. Cates C.J., Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. N 4. P. CD007313. doi: 10.1002/14651858.CD007313.pub3
 71. Papi A., Corradi M., Pigeon-Francisco C., et al. Beclomethasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial // *Lancet Respir Med*. 2013. Vol. 1, N 1. P. 23–31. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70012-2
 72. Patel M., Pilcher J., Pritchard A., et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide/formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial // *Lancet Respir Med*. 2013. Vol. 1, N 1. P. 32–42. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70007-9
 73. Bateman E.D., Harrison T.W., Quirce S., et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps // *Respir Res*. 2011. Vol. 12, N 1. P. 38. doi: 10.1186/1465-9921-12-38
 74. Ni Chroinin M., Lasserson T.J., Greenstone I., Ducharme F.M. Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children // *Cochrane Database Syst Rev*. 2009. N 3. P. CD007949. doi: 10.1002/14651858.CD007949
 75. Vaessen-Verberne A.A., van den Berg N.J., van Nierop J.C., et al. Combination therapy salmeterol/fluticasone versus

- doubling dose of fluticasone in children with asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2010. Vol. 182, N 10. P. 1221–1227. doi: 10.1164/rccm.201002-0193OC
76. Peters S.P., Kunselman S.J., Icitovic N., et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma // *N Engl J Med*. 2010. Vol. 363, N 18. P. 1715–1726. doi: 10.1056/NEJMoa1008770
77. Bateman E.D., Kornmann O., Schmidt P., et al. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 128, N 2. P. 315–322. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.004
78. Kerstjens H.A., Casale T.B., Bleecker E.R., et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials // *Lancet Respir Med*. 2015. Vol. 3, N 5. P. 367–376. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00031-4
79. Kew K.M., Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma // *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. N 1. P. CD011721. doi: 10.1002/14651858.CD011721.pub2
80. Rodrigo G.J., Neffen H. Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to-severe symptomatic asthma: A systematic review // *Pediatr Allergy Immunol*. 2017. Vol. 28, N 6. P. 573–578. doi: 10.1111/pai.12759
81. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A. What is the role of tiotropium in asthma? A systematic review with meta-analysis // *Chest*. 2015. Vol. 147, N 2. P. 388–396. doi: 10.1378/chest.14-1698
82. Kerstjens H.A., Disse B., Schröder-Babo W., et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: A randomized controlled trial // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 128, N 2. P. 308–314. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.039
83. Kerstjens H.A., Engel M., Dahl R., et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy // *N Engl J Med*. 2012. Vol. 367, N 13. P. 1198–1207. doi: 10.1056/NEJMoa1208606
84. FitzGerald M., Moroni-Zentgraf P., Engel M., et al. Once-daily tiotropium Respimat® add-on therapy improves symptom control across severities of symptomatic asthma, independent of allergic status. Poster 64426 presented at the ATS Conference, 2015. Denver, USA, 2015.
85. Lee L.A., Bailes Z., Barnes N., et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial // *Lancet*. 2021. Vol. 9, N 1. P. 69–84. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30389-1
86. O'Byrne P.M., Naya I.P., Kallen A., et al. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled beta2-agonists in achieving asthma control // *Chest*. 2008. Vol. 134, N 6. P. 1192–1199. doi: 10.1378/chest.08-1018
87. Price D.B., Hernandez D., Magyar P., et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma // *Thorax*. 2003. Vol. 58, N 3. P. 211–216. doi: 10.1136/thorax.58.3.211
88. Vaquerizo M.J., Casan P., Castillo J., et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma // *Thorax*. 2003. Vol. 58, N 3. P. 204–210. doi: 10.1136/thorax.58.3.204
89. Tamaoki J., Kondo M., Sakai N., et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group // *Am J Respir Crit Care Med*. 1997. Vol. 155, N 4. P. 1235–1240. doi: 10.1164/ajrccm.155.4.9105060
90. Rodrigo G.J., Neffen H., Castro-Rodriguez J.A. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review // *Chest*. 2011. Vol. 139, N 1. P. 28–35. doi: 10.1378/chest.10-1194
91. Normansell R., Walker S., Milan S.J., et al. Omalizumab for asthma in adults and children // *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. Vol. 1, N 1. P. CD003559. doi: 10.1002/14651858.CD003559.pub4
92. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E., et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from multicenter, parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trials // *Lancet Respir Med*. 2015. Vol. 3, N 5. P. 355–366. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9
93. Pavord I.D., Korn S., Howarth P., et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. 2012. Vol. 380, N 9842. P. 651–659. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X
94. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D., et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371, N 13. P. 1198–1207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290
95. Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J., et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371, N 13. P. 1189–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1403291
96. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P., et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet*. 2016. Vol. 388, N 10056. P. 2128–2141. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8
97. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P., et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomized, multi-centre, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet*. 2016. Vol. 388, N 10056. P. 2115–2127. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1
98. Castro M., Corren J., Pavord I.D., et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma // *N Engl J Med*. 2018. Vol. 378, N 26. P. 2486–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092
99. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G., et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma // *N Engl J Med*. 2018. Vol. 378, N 26. P. 2475–2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093
100. Zayed Y., Kheiri B., Banifadel M., et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *J Asthma*. 2018. Vol. 56, N 10. P. 1110–1119. doi: 10.1080/02770903.2018.1520865
101. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. A GINA pocket guide for health professionals. April 2019, v. 2.0. Режим доступа: www.ginasthma.org. Дата обращения: 15.11.2021.

102. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma // *Eur Respir J*. 2014. Vol. 43, N 2. P. 343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013
103. Rivington R.N., Boulet L.P., Cote J., et al. Efficacy of Uniphyl, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on highdose inhaled steroids // *Am J Respir Crit Care Med*. 1995. Vol. 151, N 2, Pt 1. P. 325–332. doi: 10.1164/ajrcm.151.2.7842186
104. Vogelberg C., Moroni-Zentgraf P., Lronaviciute-Klimantaviciene M., et al. A randomized dose-ranging study of tiotropium Respimat in children with symptomatic asthma despite inhaled corticosteroids // *Respir Res*. 2015. Vol. 16, N 1. P. 20. doi: 10.1186/s12931-015-0175-9
105. Guo J., Tsai K., Kelton C., et al. Risk of serious asthma exacerbations associated with long-acting beta agonists among patients with asthma: a retrospective cohort study // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011. Vol. 106, N 3. P. 214–222. doi: 10.1016/j.anai.2010.12.008
106. Melani A.S., Bonavia M., Cilenti V., et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control // *Respir Med*. 2011. Vol. 105, N 6. P. 930–938. doi: 10.1016/j.rmed.2011.01.005
107. Fink J.B., Rubin B.K. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education // *Respir Care*. 2005. Vol. 50, N 10. P. 1360–1374; discussion 74–5.
108. Basheti I.A., Reddel H.K., Armour C.L., Bosnic-Anticevich S.Z. Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists // *J Allergy Clin Immunol*. 2007. Vol. 119, N 6. P. 1537–1538. doi: 10.1016/j.jaci.2007.02.037
109. Honkoop P.J., Loymans R.J., Termeer E.H., et al. Asthma control cost-utility randomized trial evaluation (ACCURATE): the goals of asthma treatment // *BMC Pulm Med*. 2011. Vol. 11. P. 53. doi: 10.1186/1471-2466-11-53
110. Paediatric Respiratory Medicine ERS. Handbook. 1st Edition Editors E. Eber, F. Midulla. European Respiratory Society; 2013. 719 p.
111. Abramson M.J., Puy R.M., Weiner J.M. Injection allergen immunotherapy for asthma // *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. N 8. P. CD001186. doi: 10.1002/14651858.CD001186.pub2
112. Tao L., Shi B., Shi G., Wan H. Efficacy of sublingual immunotherapy for allergic asthma: retrospective meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials // *Clin Respir J*. 2014. Vol. 8, N 2. P. 192–205. doi: 10.1111/crj.12058
113. Virchow J.C., Backer V., Kuna P., et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial // *Jama*. 2016. Vol. 315, N 16. P. 1715–1725. doi: 10.1001/jama.2016.3964
114. Mosbech H., Deckelmann R., de Blay F., et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 134, N 3. P. 568–575. doi: 10.1016/j.jaci.2014.03.019
115. Hondras M.A., Linde K., Jones A.P. Manual therapy for asthma // *Cochrane database Syst Rev*. 2001. N 1. P. CD001002. doi: 10.1002/14651858.CD001002
116. Cooper S., Osborne J., Newton S., et al. Effect of two breathing exercises (Buteyko and pranayama) in asthma: a randomized controlled trial // *Thorax*. 2003. Vol. 58, N 8. P. 674–679. doi: 10.1136/thorax.58.8.674
117. Авдеев С.Н., Айсанов З.П., Белевский А.С., и др. Пути улучшения диагностики и лечения больных бронхиальной астмой врачами первичного звена // *Пульмонология*. 2019. Т. 29, № 4. С. 457–467. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-457-467
118. Perrin K., Wijesinghe M., Healy B., et al. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma // *Thorax*. 2011. Vol. 66, N 11. P. 937–941. doi: 10.1136/thx.2010.155259
119. Edmonds M.L., Milan S.J., Camargo C.A., et al. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma // *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. Vol. 12, N 12. P. CD002308. doi: 10.1002/14651858.CD002308.pub2
120. Cates C.J., Welsh E.J., Rowe B.H. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. Vol. 12, N 9. P. CD000052. doi: 10.1002/14651858.CD000052.pub3
121. Rodrigo G.J., Rodrigo C., Hall J.B. Acute asthma in adults: a review // *Chest*. 2004. Vol. 125, N 3. P. 1081–1102. doi: 10.1378/chest.125.3.1081
122. Hasegawa T., Ishihara K., Takakura S., et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study // *Intern Med*. 2000. Vol. 39, N 10. P. 794–797. doi: 10.2169/internalmedicine.39.794
123. Jones A.M., Munavvar M., Vail A., et al. Prospective, placebo-controlled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma // *Respir Med*. 2002. Vol. 96, N 11. P. 950–954. doi: 10.1053/rmed.2002.1369
124. Авдеев С.Н., Жестков А.В., Лешенко И.В., и др. Небулизированный будесонид при тяжелом обострении бронхиальной астмы: сравнение с системными стероидами. Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование // *Пульмонология*. 2006. № 4. С. 58–67.
125. Овчаренко С.И., Передельская О.А., Морозова Н.В., Маколкин В.И. Небулайзерная терапия бронхолитиками и суспензией Пульмикорта® в лечении тяжелых обострений бронхиальной астмы // *Пульмонология*. 2003. № 6. С. 75–83.
126. Ediger D., Coskun F., Kunt Uzaskan E., et al. Clinical effectiveness of nebulized budesonide in the treatment of acute asthma attacks // *Tuberkuloz ve Toraks Dergisi*. 2006. Vol. 54, N 2. P. 128–136.
127. Higenbottam T.W., Britton J., Lawrence D., et al. *BioDrugs*. 2000. Vol. 14, N 4. P. 247–254.
128. Chien J.W., Ciuffo R., Novak R., et al. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma // *Chest*. 2000. Vol. 117, N 3. P. 728–733. doi: 10.1378/chest.117.3.728
129. Rodrigo G.J., Rodriguez Verde M., Peregalli V., Rodrigo C. Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO₂ and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial // *Chest*. 2003. Vol. 124, N 4. P. 1312–1317. doi: 10.1378/chest.124.4.1312
130. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis // *Thorax*. 2005. Vol. 60, N 9. P. 740–746. doi: 10.1136/thx.2005.040444
131. Camargo C.A., Spooner C.H., Rowe B.H. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma

- ma // *Cochrane Database Syst Rev*. 2003. N 4. P. CD001115. doi: 10.1002/14651858.CD001115
132. Nair P., Milan S.J., Rowe B.H. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta(2)-agonists in adults with acute asthma // *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. Vol. 12, N 12. P. CD002742. doi: 10.1002/14651858.CD002742.pub2
133. Ayres J.G. Classification and management of brittle asthma // *Br J Hosp Med*. 1997. Vol. 57, N 8, P. 387–389.
134. Kolbe J., Fergusson W., Garrett J. Rapid onset asthma: a severe but uncommon manifestation // *Thorax*. 1998. Vol. 53, N 4. P. 241–247. doi: 10.1136/thx.53.4.241
135. Rowe B.H., Bretzlaff J.A., Bourdon C., et al. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department // *Cochrane Database Syst Rev*. 2000. Vol. 2. P. CD001490. doi: 10.1002/14651858.CD001490
136. FitzGerald J.M. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department // *West J Med*. 2000. Vol. 172, N 2. P. 96. doi: 10.1136/ewj.172.2.96-a
137. Gallegos-Solorzano M.C., Perez-Padilla R., Hernandez-Zenteno R.J. Usefulness of inhaled magnesium sulfate in the coadjuvant management of severe asthma crisis in an emergency department // *Pulm Pharmacol Ther*. 2010. Vol. 23, N 5. P. 432–437. doi: 10.1016/j.pupt.2010.04.006
138. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A. Heliox-driven beta2-agonists nebulization for children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014. Vol. 112, N 1. P. 29–34. doi: 10.1016/j.anai.2013.09.024
139. Pozin N., Montesantos S., Katz I., et al. Calculated ventilation and effort distribution as a measure of respiratory disease and Heliox effectiveness // *J Biomech*. 2017. Vol. 60. P. 100–109. doi: 10.1016/j.jbiomech.2017.06.009
140. Silverman R.A., Nowak R.M., Korenblat P.E., et al. Zafirlukast treatment for acute asthma: evaluation in a randomized, doubleblind, multicenter trial // *Chest*. 2004. Vol. 126, N 5. P. 1480–1489. doi: 10.1378/chest.126.5.1480
141. Ramsay C.F., Pearson D., Mildenhall S., Wilson A.M. Oral montelukast in acute asthma exacerbations: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial // *Thorax*. 2011. Vol. 66, N 1. P. 7–11. doi: 10.1136/thx.2010.135038
142. Gupta D.A., Nath A., Agarwal R., et al. A prospective randomized controlled trial on the efficacy of noninvasive ventilation in severe acute asthma // *Respir Care*. 2010. Vol. 55, N 5. P. 536–543.
143. Georgopoulos D., Burchardi H. Ventilation strategies in adult patients with status asthmaticus // *Eur Respir Mon*. 1998. Vol. 3. P. 45–83.
144. Авдеев С.Н. Респираторная поддержка при астматическом статусе. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых / под ред. А.Г. Чучалина. Москва: Атмосфера, 2002. С. 130–155.
145. Kuiper L.M., Pare P.D., Hogg J.C., et al. Characterization of airway plugging in fatal asthma // *Am J Med*. 2003. Vol. 115, N 1. P. 6–11. doi: 10.1016/s0002-9343(03)00241-9
146. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Clinical practice Guidelines. Report: 07-4051. National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. 440 p.
147. Grunfeld A., FitzGerald J. Discharge considerations for adult asthmatic patients treated in emergency departments // *Can Respir J*. 1996. Vol. 3, N 5. P. 322–327. doi: 10.1155/1996/254627
148. Edmonds M.L., Milan S.J., Brenner B.E., et al. Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge // *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. Vol. 12, N 12. P. CD002316. doi: 10.1002/14651858.CD002316.pub2
149. Rowe B.H., Bota G.W., Fabris L., et al. Inhaled budesonide in addition to oral steroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial // *JAMA*. 1999. Vol. 281, N 22. P. 2219–2226. doi: 10.1001/jama.281.22.2119
150. Schatz M., Rachelefsky G., Krishnan J.A. Follow-up after acute asthma episodes: what improves future outcomes? // *J Emerg Med*. 2009. Vol. 37, N 2, Suppl. P. 42–50. doi: 10.1016/j.jemermed.2009.06.109
151. Jaffuel D., Fabry-Vendrand C., Darnal E., et al. Perception of oral corticosteroids in adult patients with asthma in France // *J Asthma*. 2021. Vol. 58, N 7. P. 946–957. doi: 10.1080/02770903.2020.1748048
152. Beckhaus A.A., Riutort M.C., Castro-Rodriguez J.A. Inhaled versus systemic corticosteroids for acute asthma in children // *A systematic review // Pediatr Pulmonol*. 2014. Vol. 49, N 4. P. 326–334. doi: 10.1002/ppul.22846
153. Wilson N.M., Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home // *Arch Dis Child*. 1990. Vol. 65, N 4. P. 407–410. doi: 10.1136/adc.65.4.407
154. Su X.M., Yu N., Kong L.F., Kang J. Effectiveness of inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma in children in the emergency department: a meta-analysis // *Ann Med*. 2014. Vol. 46, N 1. P. 24–30. doi: 10.3109/07853890.2013.859855
155. Rohrer V., Schmidt-Trucksass A. Impact of exercise, sport and rehabilitation therapy in asthma and COPD. (In German) // *Ther Umsch*. 2014. Vol. 71, N 5. P. 295–300. doi: 10.1024/0040-5930/a000516
156. Hennenberger P.K., Liang X., Lilienberg L., et al. Occupational exposures associated with severe exacerbation of asthma // *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015. Vol. 19, N 2. P. 244–250. doi: 10.5588/ijtld.14.0132
157. Oland A.A., Booster G.D., Bender B.G. Psychological and lifestyle risk factors for asthma exacerbations and morbidity in children // *World Allergy Organ J*. 2017. Vol. 10, N 1. P. 35. doi: 10.1186/s40413-017-0169-9
158. Aarniala B.S., Poussa T., Kvarnström J., et al. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study // *BMJ*. 2000. Vol. 320, N 7238. P. 827–832. doi: 10.1136/bmj.320.7238.827
159. Hasegawa K., Tsugawa Y., Lopez B.L., et al. Body mass index and risk of hospitalization among adults presenting with asthma exacerbation to the emergency department // *Ann Am Thorac Soc*. 2014. Vol. 11, N 9. P. 1439–1444. doi: 10.1513/AnnalsATS.201406-270BC
160. Gamble J., Stevenson M., Heaney L.G. A study of a multi-level intervention to improve non-adherence in difficult to control asthma // *Respir Med*. 2011. Vol. 105, N 9. P. 1308–1315. doi: 10.1016/j.rmed.2011.03.019
161. Wenzel S. Severe asthma in adults // *Am J Respir Crit Care Med*. 2005. Vol. 172, N 2. P. 149–160. doi: 10.1164/rccm.200409-1181PP
162. Petsky H.L., Cates C.J., Lasserson T.J., et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils) // *Thorax*. 2012. Vol. 67, N 3. P. 199–208. doi: 10.1136/thx.2010.135574

163. Wang Y., Wang C.Z., Lin K.X., et al. Comparison of inhaled corticosteroid combined with theophylline and double-dose inhaled corticosteroid in moderate to severe asthma // *Respirology*. 2005. Vol. 10, N 2. P. 189–195. doi: 10.1111/j.1440-1843.2005.00697.x
164. Murphy V.E., Gibson P.G. Asthma in pregnancy // *Clin Chest Med*. 2011. Vol. 32, N 1. P. 93–110. doi: 10.1016/j.ccm.2010.10.001
165. Dombrowski M.P., Schatz M., Wise R., et al. Asthma during pregnancy // *Obstet Gynecol*. 2004. Vol. 103, N 1. P. 5–12. doi: 10.1097/01.AOG.0000103994.75162.16
166. Zacharasiewicz A. Maternal smoking in pregnancy and its influence on childhood asthma // *ERJ Open Res*. 2016. Vol. 2, N 3. P. 00042–2016. doi: 10.1183/23120541.00042-2016
167. Eltonsy S., Forget A., Blais L. Beta2-agonists use during pregnancy and the risk of congenital malformations // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011. Vol. 91, N 11. P. 937–947. doi: 10.1002/bdra.22850
168. Schatz M. Asthma treatment during pregnancy. What can be safely taken? // *Drug Saf*. 1997. Vol. 16, N 5. P. 342–350. doi: 10.2165/0002018-199716050-00005
169. Lim A., Stewart K., Konig K., George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy // *Ann Pharmacother*. 2011. Vol. 45, N 7-8. P. 931–945. doi: 10.1345/aph.1P764
170. NAEPP Expert Panel Report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment – 2004 update // *J Allergy Clin Immunol*. 2005. Vol. 115, N 1. P. 34–46. doi: 10.1016/j.jaci.2004.10.023
171. Wendel P.J., Ramin S.M., Barnett-Hamm C., et al. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study // *Am J Obstet Gynecol*. 1996. Vol. 175, N 1. P. 150–154. doi: 10.1016/s0002-9378(96)70265-x
172. Giles W., Murphy V. Asthma in pregnancy: a review // *Obstet Med*. 2013. Vol. 6, N 2. P. 58–63. doi: 10.1258/OM.2012.120008
173. Michaud P.A., Suris J.C., Viner R. The adolescent with a chronic condition: epidemiology, developmental issues and health care provision. Geneva: WHO, 2007.
174. Baur X., Sigsgaard T., Aasen T.B., et al. Guidelines for the management of work-related asthma // *Eur Respir J*. 2012. Vol. 39, N 3. P. 529–545. doi: 10.1183/09031936.00096111
175. Henneberger P.K., Patel J.R., de Groene G.J., et al. The effectiveness of removal from exposure and reduction of exposure for managing occupational asthma: Summary of an updated Cochrane systematic review // *Am J Ind Med*. 2020. Vol. 64, N 3. P. 165–169 doi: 10.1002/ajim.23208
176. Woodcock A., Vestbo J., Bakerly N.D., et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial // *Lancet*. 2017. Vol. 390, N 10109. P. 2247–2255. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32397-8
177. Lee LA., Bailes Z., Barnes N., et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial // *Lancet Respir Med*. 2021. Vol. 9, N 1. P. 69–84. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30389-1
1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. Available from: www.ginasthma.org. Accessed: 15.11.2021.
2. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD*. 2014;9:963–974. doi: 10.2147/COPD.S67283
3. The national programme “Bronchial asthma in children. Strategy of treatment and prevention”, IV edition. Moscow; 2012. 182 p. (In Russ).
4. Centers for Disease Control and Prevention. Most Recent Asthma Data. Available from: http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm. Accessed: 15.11.2021.
5. Krahn MD, Berka C, Langlois P, Detsky AS. Direct and indirect costs of asthma in Canada, 1990. *Can Med Assoc J*. 1996;154(6):821–831.
6. Weber EJ, Silverman RA, Callahan ML, et al. A prospective multicenter study factors associated with hospital admission among adults with acute asthma. *Am J Med*. 2002;113(5):371–378. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01242-1
7. Braman SS, Kaermmmerhen JT. Intensive care of status asthmaticus: a 10-year experience. *JAMA*. 1990;264(3):366–368.
8. Salmeron S, Liard R, Elkharrat D, et al. Asthma severity adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study. *Lancet*. 2001;358(9282):629–635. doi: 10.1016/s0140-6736(01)05779-8
9. Krishnan V, Diette GB, Rand CS, et al. Mortality in patients hospitalized for asthma exacerbations in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(6):633–638. doi: 10.1164/rccm.200601-0070C
10. Nenashva NM. Clinical phenotypes of atopic bronchial asthma: diagnosis and treatment. Palmarium Academic Publishing; 2012. 319 p. (In Russ).
11. Moore W, Meyers D, Wenzel S, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):315–323. doi: 10.1164/rccm.200906-0896OC
12. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax*. 1999;54(3):268–272. doi: 10.1136/thx.54.3.268
13. Mellis C. Respiratory noises: how useful are they clinically? *Pediatr Clin North Am*. 2009;56(1):1–17, ix. doi: 10.1016/j.pcl.2008.10.003
14. Garcinuno CA, Gandarillas MI, Group SS. Early patterns of wheezing in asthmatic and nonasthmatic children. *Eur Respir J*. 2013;42(4):1020–1028. doi: 10.1183/09031936.00148712
15. Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, et al. Wheeze phenotypes in young children have different courses during the preschool period. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(4):256–261.e1. doi: 10.1016/j.anai.2013.07.002
16. O’Byrne PM, Reddel HK, Eriksson G, et al. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. *Eur Respir J*. 2010;36(2):269–276. doi: 10.1183/09031936.00124009
17. Thomas M, Kay S, Pike J, et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J*. 2009;18(1):41–49. doi: 10.4104/pcrj.2009.00010
18. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med*. 2005;99(5):553–558. doi: 10.1016/j.rmed.2004.10.008
19. Kerkhof M, Tran TN, van den Berge M, et al. Association between blood eosinophil count and risk of readmission for patients with asthma: Historical cohort study. *PLoS One*. 2018;13(7):e0201143. doi: 10.1371/journal.pone.0201143

REFERENCES

20. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(11):849–858. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00367-7
21. Albers FC, Licskai C, Chanez P, et al. Baseline blood eosinophil count as a predictor of treatment response to the licensed dose of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Respir Med.* 2019;159:105806. doi: 10.1016/j.rmed.2019.105806
22. Bush A. Management of asthma in children. *Minerva Pediatr.* 2018;70(5):444–457. doi: 10.23736/S0026-4946.18.05351-3
23. Rath N, Raju N, Rosenwasser L. Immunoglobulin E as a biomarker in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38(4):587–597. doi: 10.1016/j.jiac.2018.06.007
24. Ahlstedt S, Murray CS. In vitro diagnosis of allergy: how to interpret IgE antibody results in clinical practice. *Prim Care Respir J.* 2006;15(4):228–236. doi: 10.1016/j.pcrj.2006.05.004
25. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319–38. doi: 10.1183/09031936.05.00034805
26. Levy ML, Quanjer PH, Booker R, et al. Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations: a General Practice Airways Group (GPIAG) document, in association with the Association for Respiratory Technology & Physiology (ARTP) and Education for Health 3 (1. www.gpiag.org 2. www.artp.org 3. www.educationforhealth.org.uk). *Prim Care Respir J.* 2009;18(3):130–147. doi: 10.4104/pcrj.2009.00054
27. The Guideline on the spirometry. Russian Respiratory Society. Approved by the Ministry of Health of Russian Federation in 2016. Moscow; 2016. P. 6–7. (In Russ).
28. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948–968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205
29. Tan WC, Vollmer WM, Lamprecht B, et al. Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Thorax.* 2012;67(8):718–726. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201445
30. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):309–329. doi: 10.1164/ajrccm.161.1.ats11-99
31. Swartz E, Lang D. When should a methacholine challenge be ordered for a patient with suspected asthma? *Cleve Clin J Med.* 2008;75(1):37–40. doi: 10.3949/ccjm.75.1.37
32. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorade JG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(9):1016–1027. doi: 10.1164/rccm.201303-0437ST
33. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):59–99. doi: 10.1164/rccm.200801-060ST
34. Brouwer AF, Brand PL. Asthma education and monitoring: what has been shown to work. *Paediatr Respir Rev.* 2008;9(3):193–199. doi: 10.1016/j.prrv.2008.03.001
35. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al.; American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on Infant and Young Children Pulmonary Function Testing. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(12):1304–1345. doi: 10.1164/rccm.200605-642ST
36. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(8):e70–e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST
37. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(8):912–930. doi: 10.1164/rccm.200406-710ST
38. Schleich FN, Manise M, Sele J, et al. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med.* 2013;13:11. doi: 10.1186/1471-2466-13-11
39. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):602–615. doi: 10.1164/rccm.9120-11ST
40. Malo JL, Cote J, Cartier A, et al. How many times per day should peak expiratory flow rates be assessed when investigating occupational asthma? *Thorax.* 1993;48(12):1211–1217. doi: 10.1136/thx.48.12.1211
41. Baur X, Huber H, Degens PO, et al. Relation between occupational asthma case history, bronchial methacholine challenge, and specific challenge test in patients with suspected occupational asthma. *Am J Ind Med.* 1998;33(2):114–122. doi: 10.1002/(sici)1097-0274(199802)33:2<114::aid-ajim3>3.0.co;2-y
42. Fishwick D, Barber CM, Bradshaw LM, et al. Standards of care for occupational asthma. *Thorax.* 2008;63(3):240–250. doi: 10.1136/thx.2007.083444
43. Mapp CE, Saetta M, Maestrelli P, Fabbri L. Occupational asthma. *Eur Respir Monograph.* Ed. by C.E. Mapp. *Occupational Lung Disorders.* 1999;4(11):25.
44. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy.* 2012;67(1):18–24. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x
45. Ait-Khaled N, Enarson DA, Chiang CY, et al. Management of asthma: a guide to the essentials of good clinical practice. Vol. 4. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2008.
46. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2012;67(8):976–977. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x
47. Allergology and Immunology. Union of Pediatricians of Russia. Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2020. 512 p. (In Russ).
48. Doherty G, Bush A. Diagnosing respiratory problems in young children. *Practitioner.* 2007;251(1697):20–25.
49. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD001117. doi: 10.1002/14651858.CD001117
50. Fishwick D, D'Souza W, Beasley R. The asthma self-management plan system of care: what does it mean, how is it done, does it work, what models are avail-

- able, what do patients want and who needs it? *Patient Educ Couns*. 1997;32(1 Suppl):S21–33. doi: 10.1016/s0738-3991(97)00093-1
51. Ramnath VR, Clark S, Camargo CA. Multicenter study of clinical features of sudden-onset versus slower-onset asthma exacerbations requiring hospitalization. *Respir Care*. 2007;52(8):1013–1020.
 52. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souef PN. Evaluation of SaO₂ as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med*. 1994;23(6):1236–1241. doi: 10.1016/s0196-0644(94)70347-7
 53. Atta JA, Nunes MP, Fonseca-Guedes CH, et al. Patient and physician evaluation of the severity of acute asthma exacerbations. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(9):1321–1330. doi: 10.1590/s0100-879x2004000900006
 54. Nowak RM, Tomlanovich MC, Sarkar DD, et al. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma. Predicting patient outcomes. *JAMA*. 1983;249(15):2043–2046.
 55. White CS, Cole RP, Lubetsky HW, Austin JH. Acute asthma. Admission chest radiography in hospitalized adult patients. *Chest*. 1991;100(1):14–16. doi: 10.1378/chest.100.1.14
 56. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008;32(3):545–554. doi: 10.1183/09031936.00155307
 57. O'Byrne PM, FitzGerald M, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1865–1876. doi: 10.1056/NEJMoa1715274
 58. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1877–1887. doi: 10.1056/NEJMoa1715275
 59. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, et al.; BEST Study Group. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild. *N Engl J Med*. 2007;356(20):2040–2052. doi: 10.1056/NEJMoa063861
 60. Avdeev SN, Aisanov ZR, Arkhipov VV, et al. Principles of choosing therapy for patients with mild bronchial asthma. Agreed recommendations of RAAKI and RRO. *Practical pulmonology*. 2017;(1):44–54. (In Russ).
 61. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2003;361(9363):1071–1076. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12891-7
 62. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8 Pt 1):1392–1397. doi: 10.1164/ajrccm.164.8.2104102
 63. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, et al. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2005(1):CD002738. doi: 10.1002/14651858.CD002738.pub2
 64. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(10):1549–1558. doi: 10.1185/030079904x3348
 65. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(4):616–624. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.01088.x
 66. Guevara JP, Ducharme FM, Keren R, et al. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(2):CD003558. doi: 10.1002/14651858.CD003558.pub2
 67. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):315–322. doi: 10.1164/rccm.200407-894OC
 68. Matsuse H, Tsuchida T, Fukahori S, et al. Retrospective cohort study of leukotriene receptor antagonist therapy for preventing upper respiratory infection-induced acute asthma exacerbations. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2013;4(3):E127–131. doi: 10.2500/ar.2013.4.0062
 69. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(5):CD005535. doi: 10.1002/14651858.CD005535.pub2
 70. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD007313. doi: 10.1002/14651858.CD007313.pub3
 71. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):23–31. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70012-2
 72. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide/formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):32–42. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70007-9
 73. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res*. 2011;12(1):38. doi: 10.1186/1465-9921-12-38
 74. Ni Chroinin M, Lasserson TJ, Greenstone I, Ducharme FM. Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):CD007949. doi: 10.1002/14651858.CD007949
 75. Vaessen-Verberne AA, van den Berg NJ, van Nierop JC, et al. Combination therapy salmeterol/fluticasone versus doubling dose of fluticasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(10):1221–1227. doi: 10.1164/rccm.201002-0193OC
 76. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2010;363(18):1715–1726. doi: 10.1056/NEJMoa1008770
 77. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, et al. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):315–322. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.004
 78. Kerstjens HA, Casale TB, Bleecker ER, et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):367–376. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00031-4
 79. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists

- and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(1):CD011721. doi: 10.1002/14651858.CD011721.pub2
80. Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to-severe symptomatic asthma: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(6):573–578. doi: 10.1111/pai.12759
81. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. What is the role of tiotropium in asthma? A systematic review with meta-analysis. *Chest.* 2015;147(2):388–396. doi: 10.1378/chest.14-1698
82. Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):308–314. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.039
83. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1198–1207. doi: 10.1056/NEJMoa1208606
84. FitzGerald M, Moroni-Zentgraf P, Engel M, et al. Once-daily tiotropium Respimat® add-on therapy improves symptom control across severities of symptomatic asthma, independent of allergic status. Poster 64426 presented at the ATS Conference, 2015. Denver, USA; 2015.
85. Lee LA, Bailes Z, Barnes N, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet.* 2021;9(1):69–84. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30389-1
86. O'Byrne PM, Naya IP, Kallen A, et al. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled beta2-agonists in achieving asthma control. *Chest.* 2008;134(6):1192–1199. doi: 10.1378/chest.08-1018
87. Price DB, Hernandez D, Magyar P, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax.* 2003;58(3):211–216. doi: 10.1136/thorax.58.3.211
88. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax.* 2003;58(3):204–210. doi: 10.1136/thorax.58.3.204
89. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(4):1235–1240. doi: 10.1164/ajrccm.155.4.9105060
90. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest.* 2011;139(1):28–35. doi: 10.1378/chest.10-1194
91. Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1(1):CD003559. doi: 10.1002/14651858.CD003559.pub4
92. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from multicenter, parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3(5):355–366. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9
93. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9842):651–659. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X
94. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1198–1207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290
95. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1189–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1403291
96. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2128–2141. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8
97. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomized, multi-centre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2115–2127. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1
98. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2486–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092
99. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2475–2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093
100. Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Asthma.* 2018;56(10):1110–1119. doi: 10.1080/02770903.2018.1520865
101. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. A GINA pocket guide for health professionals. April 2019, v. 2.0. Available from: www.ginasthma.org. Accessed: 15.11.2021.
102. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013
103. Rivington RN, Boulet LP, Cote J, et al. Efficacy of Uniphyll, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on highdose inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(2 Pt 1):325–332. doi: 10.1164/ajrccm.151.2.7842186
104. Vogelberg C, Moroni-Zentgraf P, Lronaviciute-Klimantaviciene M, et al. A randomized dose-ranging study of tiotropium Respimat in children with symptomatic asthma despite inhaled corticosteroids. *Respir Res.* 2015;16(1):20. doi: 10.1186/s12931-015-0175-9
105. Guo J, Tsai K, Kelton C, et al. Risk of serious asthma exacerbations associated with long-acting beta agonists among patients with asthma: A retrospective cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106(3):214–222. doi: 10.1016/j.anai.2010.12.008
106. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med.* 2011;105(6):930–938. doi: 10.1016/j.rmed.2011.01.005
107. Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respir Care.* 2005;50(10):1360–1374; discussion 74–5.

108. Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(6):1537–1538. doi: 10.1016/j.jaci.2007.02.037
109. Honkoop PJ, Loymans RJ, Termeer EH, et al. Asthma control cost-utility randomized trial evaluation (ACCURATE): the goals of asthma treatment. *BMC Pulm Med*. 2011;11:53. doi: 10.1186/1471-2466-11-53
110. Paediatric Respiratory Medicine ERS. Handbook. 1st Edition Editors E. Eber, F. Midulla. European Respiratory Society; 2013. 719 p.
111. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;8:CD001186. doi: 10.1002/14651858.CD001186.pub2
112. Tao L, Shi B, Shi G, Wan H. Efficacy of sublingual immunotherapy for allergic asthma: retrospective meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *Clin Respir J*. 2014;8(2):192–205. doi: 10.1111/crj.12058
113. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial. *Jama*. 2016;315(16):1715–1725. doi: 10.1001/jama.2016.3964
114. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):568–575. doi: 10.1016/j.jaci.2014.03.019
115. Hondras MA, Linde K, Jones AP. Manual therapy for asthma. *Cochrane database Syst Rev*. 2001;(1):CD001002. doi: 10.1002/14651858.CD001002
116. Cooper S, Osborne J, Newton S, et al. Effect of two breathing exercises (Buteyko and pranayama) in asthma: a randomized controlled trial. *Thorax*. 2003;58(8):674–679. doi: 10.1136/thorax.58.8.674
117. Avdeev SN, Aisanov SR, Belevskiy AS, et al. A strategy for improvement in diagnosis and treatment of bronchial asthma in primary care. *Pulmonologiya*. 2019;29(4):457–467. (In Russ). doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-457-467
118. Perrin K, Wijesinghe M, Healy B, et al. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma. *Thorax*. 2011;66(11):937–941. doi: 10.1136/thx.2010.155259
119. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA, et al. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12(12):CD002308. doi: 10.1002/14651858.CD002308.pub2
120. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(9):CD000052. doi: 10.1002/14651858.CD000052.pub3
121. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest*. 2004;125(3):1081–1102. doi: 10.1378/chest.125.3.1081
122. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. *Intern Med*. 2000;39(10):794–797. doi: 10.2169/internalmedicine.39.794
123. Jones AM, Munavvar M, Vail A, et al. Prospective, placebo-controlled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma. *Respir Med*. 2002;96(11):950–954. doi: 10.1053/rmed.2002.1369
124. Avdeev SN, Zhestkov AV, Leshchenko IV, et al. Nebulized budesonide for severe exacerbation of bronchial asthma: comparison with systemic steroids. Multicenter randomized controlled trial. *Pulmonology*. 2006;(4):58–67. (In Russ).
125. Ovcharenko SI, Peredelskaya OA, Morozova NV, Malolkin VI. Nebulizer therapy with bronchodilators and Pulmicort® suspension in the treatment of severe exacerbations of bronchial asthma. *Pulmonology*. 2003;(6):75–83. (In Russ).
126. Ediger D, Coskun F, Uzaskan E, et al. Clinical effectiveness of nebulized budesonide in the treatment of acute asthma attacks. *Tuberkuloz ve Toraks Dergisi*. 2006;54(2):128–136.
127. Higenbottam TW, Britton J, Lawrence D, et al. *BioDrugs*. 2000;14(4):247–254.
128. Chien JW, Ciufo R, Novak R, et al. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest*. 2000;117(3):728–733. doi: 10.1378/chest.117.3.728
129. Rodrigo GJ, Rodriguez Verde M, Peregalli V, Rodrigo C. Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO₂ and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial. *Chest*. 2003;124(4):1312–1317. doi: 10.1378/chest.124.4.1312
130. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax*. 2005;60(9):740–746. doi: 10.1136/thx.2005.040444
131. Camargo CA, Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD001115. doi: 10.1002/14651858.CD001115
132. Nair P, Milan SJ, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta(2)-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12(12):CD002742. doi: 10.1002/14651858.CD002742.pub2
133. Ayres JG. Classification and management of brittle asthma. *Br J Hosp Med*. 1997;57(8):387–389.
134. Kolbe J, Fergusson W, Garrett J. Rapid onset asthma: a severe but uncommon manifestation. *Thorax*. 1998;53(4):241–247. doi: 10.1136/thx.53.4.241
135. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, et al. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2:CD001490. doi: 10.1002/14651858.CD001490
136. FitzGerald JM. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *West J Med*. 2000;172(2):96. doi: 10.1136/ewjm.172.2.96-a
137. Gallegos-Solorzano MC, Perez-Padilla R, Hernandez-Zenteno RJ. Usefulness of inhaled magnesium sulfate in the coadjunct management of severe asthma crisis in an emergency department. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(5):432–437. doi: 10.1016/j.pupt.2010.04.006
138. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Heliox-driven beta2-agonists nebulization for children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(1):29–34. doi: 10.1016/j.anai.2013.09.024

139. Pozin N, Montesantos S, Katz I, et al. Calculated ventilation and effort distribution as a measure of respiratory disease and Heliox effectiveness. *J Biomech.* 2017;60:100–109. doi: 10.1016/j.jbiomech.2017.06.009
140. Silverman RA, Nowak RM, Korenblat PE, et al. Zafirlukast treatment for acute asthma: evaluation in a randomized, doubleblind, multicenter trial. *Chest.* 2004;126(5):1480–1489. doi: 10.1378/chest.126.5.1480
141. Ramsay CF, Pearson D, Mildenhall S, Wilson AM. Oral montelukast in acute asthma exacerbations: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Thorax.* 2011;66(1):7–11. doi: 10.1136/thx.2010.135038
142. Gupta DA, Nath A, Agarwal R, et al. A prospective randomized controlled trial on the efficacy of noninvasive ventilation in severe acute asthma. *Respir Care.* 2010;55(5):536–543.
143. Georgopoulos D, Burchardi H. Ventilation strategies in adult patients with status asthmaticus. *Eur Respir Mon.* 1998;3:45–83.
144. Avdeev SN. Respiratory support for status asthmaticus. Clinical guidelines. Bronchial asthma in adults. Ed. A.G. Chuchalin. Moscow: Atmosphere; 2002. P. 130–155. (In Russ).
145. Kuyper LM, Pare PD, Hogg JC, et al. Characterization of airway plugging in fatal asthma. *Am J Med.* 2003;115(1):6–11. doi: 10.1016/s0002-9343(03)00241-9
146. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Clinical practice Guidelines. Report: 07-4051. National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007. 440 p.
147. Grunfeld A, FitzGerald J. Discharge considerations for adult asthmatic patients treated in emergency departments. *Can Respir J.* 1996;3(5):322–327. doi: 10.1155/1996/254627
148. Edmonds ML, Milan SJ, Brenner BE, et al. Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12(12):CD002316. doi: 10.1002/14651858.CD002316.pub2
149. Rowe BH, Bota GW, Fabris L, et al. Inhaled budesonide in addition to oral steroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;281(22):2219–2226. doi: 10.1001/jama.281.22.2119
150. Schatz M, Rachelefsky G, Krishnan JA. Follow-up after acute asthma episodes: what improves future outcomes? *J Emerg Med.* 2009;37(Suppl 2):42–50. doi: 10.1016/j.jemermed.2009.06.109
151. Jaffuel D, Fabry-Vendrand C, Darnal E, et al. Perception of oral corticosteroids in adult patients with asthma in France. *J Asthma.* 2021;58(7):946–957. doi: 10.1080/02770903.2020.1748048
152. Beckhaus AA, Riutort MC, Castro-Rodriguez JA. Inhaled versus systemic corticosteroids for acute asthma in children. A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(4): 326–334. doi: 10.1002/ppul.22846
153. Wilson NM, Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Arch Dis Child.* 1990;65(4):407–410. doi: 10.1136/adc.65.4.407
154. Su XM, Yu N, Kong LF, Kang J. Effectiveness of inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma in children in the emergency department: a meta-analysis. *Ann Med.* 2014;46(1):24–30. doi: 10.3109/07853890.2013.859855
155. Rohrer V, Schmidt-Trucksass A. Impact of exercise, sport and rehabilitation therapy in asthma and COPD. (In German). *Ther Umsch.* 2014;71(5):295–300. doi: 10.1024/0040-5930/a000516
156. Hennenberger PK, Liang X, Lilienberg L, et al. Occupational exposures associated with severe exacerbation of asthma. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(2):244–250. doi: 10.5588/ijtld.14.0132
157. Oland AA, Booster GD, Bender BG. Psychological and lifestyle risk factors for asthma exacerbations and morbidity in children. *World Allergy Organ J.* 2017;10(1):35. doi: 10.1186/s40413-017-0169-9
158. Aarniala BS, Poussa T, Kvarnström J, et al. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ.* 2000;320(7238):827–832. doi: 10.1136/bmj.320.7238.827
159. Hasegawa K, Tsugawa Y, Lopez BL, et al. Body mass index and risk of hospitalization among adults presenting with asthma exacerbation to the emergency department. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(9):1439–1444. doi: 10.1513/AnnalsATS.201406-270BC
160. Gamble J, Stevenson M, Heaney LG. A study of a multi-level intervention to improve non-adherence in difficult to control asthma. *Respir Med.* 2011;105(9):1308–1315. doi: 10.1016/j.rmed.2011.03.019
161. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(2):149–160. doi: 10.1164/rccm.200409-1181PP
162. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax.* 2012;67(3):199–208. doi: 10.1136/thx.2010.135574
163. Wang Y, Wang CZ, Lin KX, et al. Comparison of inhaled corticosteroid combined with theophylline and double-dose inhaled corticosteroid in moderate to severe asthma. *Respirology.* 2005;10(2):189–195. doi: 10.1111/j.1440-1843.2005.00697.x
164. Murphy VE, Gibson PG. Asthma in pregnancy. *Clin Chest Med.* 2011;32(1):93–110. doi: 10.1016/j.ccm.2010.10.001
165. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, et al. Asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;103(1):5–12. doi: 10.1097/01.AOG.0000103994.75162.16
166. Zacharasiewicz A. Maternal smoking in pregnancy and its influence on childhood asthma. *ERJ Open Res.* 2016;2(3):00042-2016. doi: 10.1183/23120541.00042-2016
167. Eltonsy S, Forget A, Blais L. Beta2-agonists use during pregnancy and the risk of congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011;91(11):937–947. doi: 10.1002/bdra.22850
168. Schatz M. Asthma treatment during pregnancy. What can be safely taken? *Drug Saf.* 1997;16(5):342–350. doi: 10.2165/00002018-199716050-00005
169. Lim A, Stewart K, König K, George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Ann Pharmacother.* 2011;45(7-8):931–945. doi: 10.1345/aph.1P764
170. NAEPP Expert Panel Report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment – 2004 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(1):34–46. doi: 10.1016/j.jaci.2004.10.023

171. Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, et al. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(1):150–154. doi: 10.1016/s0002-9378(96)70265-x
172. Giles W, Murphy V. Asthma in pregnancy: a review. *Obstet Med.* 2013;6(2):58–63. doi: 10.1258/OM.2012.120008
173. Michaud PA, Suris JC, Viner R. The adolescent with a chronic condition: epidemiology, developmental issues and health care provision. Geneva: WHO; 2007.
174. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J.* 2012;39(3):529–545. doi: 10.1183/09031936.00096111
175. Henneberger PK, Patel JR, de Groene GJ, et al. The effectiveness of removal from exposure and reduction of exposure for managing occupational asthma: Summary of an updated Cochrane systematic review. *Am J Ind Med.* 2020;64(3):165–169 doi: 10.1002/ajim.23208
176. Woodcock A, Vestbo J, Bakerly ND, et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10109):2247–2255. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32397-8
177. Lee LA, Bailes Z, Barnes N, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(1):69–84. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30389-1

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Application A1. The Participants of the Clinical Guidelines Development and Revision Workgroup

Чучалин Александр Григорьевич	Заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Председатель Правления Российского респираторного общества, академик РАН, профессор, д.м.н.
Авдеев Сергей Николаевич	Заведующий кафедрой пульмонологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист-терапевт-пульмонолог Минздрава РФ, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н.
Айсанов Заурбек Рамазанович	Профессор кафедры пульмонологии ФУВ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, профессор, д.м.н.
Белевский Андрей Станиславович	Заведующий кафедрой пульмонологии ФУВ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный специалист-пульмонолог ДЗМ, профессор, д.м.н.
Васильева Ольга Сергеевна	Заведующий лабораторией экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА, д.м.н.
Геппе Наталия Анатольевна	Заведующий кафедрой детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), профессор, д.м.н.
Игнатова Галина Львовна	Заведующий кафедрой терапии института ДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России профессор, д.м.н.
Княжеская Надежда Павловна	Доцент кафедры пульмонологии ФУВ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, доцент, к.м.н.
Малахов Александр Борисович	Профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
Мещерякова Наталья Николаевна	Ведущий научный сотрудник лаборатории реабилитации ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, к.м.н.
Ненашева Наталия Михайловна	Заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, профессор, д.м.н.
Фассахов Рустэм Салахович	Профессор кафедры фундаментальных основ клинической медицины ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», профессор, д.м.н.
Хаитов Рахим Мусаевич	Научный руководитель ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА, главный внештатный специалист по аллергологии и иммунологии Минздрава России, академик РАН
Ильина Наталья Ивановна	Заместитель директора по клинической работе, главный врач ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА, главный внештатный специалист по аллергологии и иммунологии ФМБА, профессор, д.м.н.

Курбачева Оксана Михайловна	Заведующий отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА, главный внештатный специалист по аллергологии и иммунологии ЦФО, профессор, д.м.н.
Астафьева Наталья Григорьевна	Заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор, д.м.н.
Демко Ирина Владимировна	Заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, главный внештатный специалист-пульмонолог СФО, профессор, д.м.н.
Фомина Дарья Сергеевна	Заведующий центром аллергологии и иммунологии ФГБУЗ ГКБ № 52 ДЗМ г. Москвы, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист-аллерголог-иммунолог ДЗМ, к.м.н.
Намазов-Баранова Лейла Сеймуровна	Президент Союза педиатров России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, заведующий кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России, академик РАН
Баранов Александр Александрович	Почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, главный внештатный специалист-педиатр Минздрава России, академик РАН
Вишнева Елена Александровна	Пресс-секретарь Союза педиатров России, заместитель 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, д.м.н.
Новик Геннадий Айзикович	Вице-президент Союза педиатров России, заведующий кафедрой педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, профессор, д.м.н.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Appendix A2. Methodology for the development of clinical recommendations

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- 1) врач-аллерголог-иммунолог;
- 2) врач-анестезиолог-реаниматолог;
- 3) врач общей практики (семейный врач);
- 4) врач-педиатр;
- 5) врач-педиатр городской (районный);
- 6) врач-педиатр участковый;
- 7) врач-пульмонолог;
- 8) врач-терапевт;
- 9) врач-терапевт подростковый;
- 10) врач-терапевт участковый;
- 11) врач функциональной диагностики.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Table 1. Levels of Evidence (Diagnostics)

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

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 2. Levels of Evidence (Therapy, Prevention and Rehabilitation)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных контролируемых испытаний (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

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

Table 3. Grades of Recommendation (Diagnostics, Therapy, Prevention and Rehabilitation)

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, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

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

Appendix A3. Reference materials, including compliance of indications for use and contraindications, methods of use and doses of drugs, instructions for the use of the drug

Приложение А3.1. Нормативные документы и ресурсы, на основании которых разработаны клинические рекомендации

Appendix 3.1. Regulatory documents and resources on the basis of which clinical recommendations are developed

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 916н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «пульмонология».
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 7 ноября 2012 г. № 606н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «аллергология и иммунология».
3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи».
4. Стандарт медицинской помощи больным астмой (при оказании специализированной помощи), утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 2 июля 2007 г. № 459.

5. Стандарт медицинской помощи больным астмой (при оказании скорой помощи), утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 25 сентября 2006 г. № 678.

6. Стандарт медицинской помощи больным астмой (при оказании амбулаторно-поликлинической помощи), утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 7 сентября 2007 г. № 600.

7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

8. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства РФ. 2011. № 48. Ст. 6724).

9. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ-10).

10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».

11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 23 июля 2010 г. № 541н «Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих» (раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения»).

12. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций».

13. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.02.2019 № 103н «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».

14. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».

15. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».

16. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 января 2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».

17. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 9 августа 2005 г. № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям».

18. Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>).

Приложение А3.2. Специальные вопросы по оценке астмы у детей 6–11 лет [адаптировано из GINA (Global Initiative for Asthma)]

Appendix A3.2. Specific questions for assessment of asthma in children 6–11 years (GINA (Global Initiative for Asthma) adopted)

<i>Контроль симптомов астмы</i>	
Дневные симптомы	Как часто у ребёнка отмечаются кашель, свистящее дыхание, одышка, или затруднённое дыхание (количество эпизодов в неделю или день)? Что провоцирует эти симптомы? Как они облегчаются?
Ночные симптомы	Кашель, пробуждения ночью, усталость в течение дня (если единственным симптомом является кашель, рассмотрите вероятность ринита или гастроэзофагеальной рефлюксной болезни)
Использование средств для купирования приступа	Как часто используются средства для купирования приступа (проверьте дату на ингаляторе или время выписки последнего рецепта)? Отдельно отметьте использование бронхоспазмолитиков перед физической нагрузкой (спорт) и использование этих препаратов для купирования симптомов астмы
Уровень физической активности	Каким спортом занимается ребёнок? Какие имеет хобби и интересы (в школе и в своё свободное время). Какова активность ребёнка по сравнению со сверстниками или сиблингами? Попытайтесь получить достоверную характеристику дня пациента от самого ребёнка, без вмешательства со стороны родителей/законных представителей

<i>Факторы риска в будущем</i>	
Обострения	Как влияют острые респираторные инфекции на астму у ребёнка? Воздействуют ли данные заболевания на посещение школы или занятия спортом? Как долго длятся симптомы? Как часто у ребёнка были приступы астмы со времени последнего визита к врачу? Обращался ли ребёнок за медицинской помощью в отделения неотложной помощи/в скорую помощь? Имеются ли у пациента письменные рекомендации по терапии обострения астмы?
Функция лёгких	Оцените кривую поток—объём и технику выполнения манёвра форсированного выдоха. Основное внимание обратите на ОФВ ₁ и соотношение ОФВ ₁ /ФЖЕЛ (индекс Тиффно). Оцените эти значения в процентах от должного для того, чтобы отслеживать данные показатели в динамике
Побочные эффекты	Оценивайте рост и вес ребёнка ежегодно, так как плохо контролируемая астма может негативно влиять на рост пациента; скорость роста может быть снижена на протяжении первых 1–2 лет терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). Уточните частоту и дозы применявшихся ИГКС и пероральной терапии глюкокортикостероидными препаратами
<i>Факторы терапии</i>	
Техника ингаляции	Попросите ребёнка показать, как он использует ингалятор. Сравните с рекомендациями по использованию данного ингаляционного устройства
Приверженность	Сколько дней в неделю ребёнок использует средство для базисной терапии астмы (например, 0; 2; 4; 7 дней)? Когда проще вспомнить про его использование — утром или вечером? Где хранится ингалятор: вероятность помнить о нём выше, если прибор находится на видном месте. Проверьте данные на ингаляторе
Цели/сомнения	Есть ли у ребёнка или его родителей/законных представителей какие-то вопросы и сомнения в отношении астмы (например, страх приёма медикаментов, побочных эффектов лекарств, негативное влияние лечения на повседневную активность)? Каковы цели ребёнка/родителей/законных представителей в отношении лечения астмы?
<i>Сопутствующие заболевания</i>	
Аллергический ринит	Есть ли у ребёнка зуд в носу, чихание, заложенность носа? Может ли ребёнок дышать через нос? Какие лекарственные средства пациент использует для купирования назальных симптомов?
Атопический дерматит	Нарушен ли сон у ребёнка? Применяет ли пациент топические глюкокортикостероиды?
Пищевая аллергия	Есть ли у ребёнка аллергия на какой-либо пищевой продукт (подтверждённая пищевая аллергия как триггер приступа бронхиальной обструкции — это фактор риска смерти от астмы)?
Избыточный вес/ожирение	Оцените индекс массы тела в соответствии с возрастом. Спросите о диетических предпочтениях ребёнка и физической активности
<i>Другие исследования (при необходимости)</i>	
2-недельный дневник	Если по вышеописанным вопросам невозможно сделать ясного заключения, попросите ребёнка/родителей/законных представителей вести ежедневный дневник, в котором отражаются симптомы астмы, использование лекарственных препаратов и результаты пикфлоуметрии (лучший показатель из 3 попыток) в течение 2 недель
Проба с физической нагрузкой	Даёт информацию в отношении гиперреактивности бронхов и занятий физкультурой. Используйте провокацию физической нагрузкой только в том случае, когда другие способы не позволяют оценить уровень контроля астмы

Приложение А3.3. Диагностика астмы у детей [по Global Initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: www.ginasthma.org; Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2012;67(8):976–997; Аллергология и иммунология. 3-е изд., испр. и доп. М.: Союз педиатров России, 2011. 256 с.; Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, et al. Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol. 2011;128(2):412–414]

Appendix A3.3. Diagnostics of Asthma in Children [by the Global Asthma Initiative. Global Strategy for the Treatment and Prevention of Asthma, 2020. Available at: www.ginasthma.org; Papadopoulos NG, Arakawa H., Carlsen H.H., et al. International Consensus on (ICON) Childhood Asthma. Allergy Euro J Allergy Wedge Im-

munol. 2012;67(8):976–997; Allergology and immunology. 3rd ed., ispr. and add. M.: Union of Pediatricians of Russia, 2011. 256 p.; Zeiger RS, Shats M, Zhang F, et al. Elevated levels of nitric oxide in exhaled air are a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthma patients taking inhaled corticosteroids. J Allergic Wedge Immunol. 2011;128(2):412–414]

<i>Анамнез</i>
Повторяющиеся респираторные симптомы (свистящее дыхание, кашель, одышка, стеснение или заложенность в груди)
Обычно отмечаются ночью/ранним утром
Провоцируются физической нагрузкой, вирусной инфекцией, табачным дымом, пылью, контактом с животными (домашними питомцами), плесенью, сыростью, изменениями погоды, стрессом (смехом, плачем), аллергенами
Атопия в анамнезе (атопический дерматит, пищевая аллергия, аллергический ринит)
Астма или аллергические болезни в семейном анамнезе
Физикальное обследование
Аускультация лёгких — свистящие хрипы (иногда только при форсированном выдохе; удлинение выдоха)
Симптомы/признаки других атопических болезней (аллергический ринит и/или атопический дерматит)
Оценка лёгочной функции [спирометрия с бронходилатационным тестом, предпочтительнее определения пиковой скорости выдоха, что, тем не менее, также может использоваться]
Оценка атопии [кожное тестирование или определение титра специфических антител класса IgE (sIgE) в сыворотке крови]
Исследования для исключения альтернативных диагнозов (например, рентген грудной клетки)
Клиническое обследование
Оценка воспаления дыхательных путей (FeNO, эозинофилы в мокроте)
Оценка гиперреактивности бронхов (неспецифические исследования бронхов: например, тест с метахолином, с физической нагрузкой)

Приложение А3.4. Дифференциальный диагноз астмы у детей [по Global Initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Available from: www.ginasthma.org; Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2012;67(8):976–997; Аллергология и иммунология. 3-е изд., испр. и доп. М.: Союз педиатров России, 2011. 256 с.; Paediatric Respiratory Medicine ERS. Handbook. 1st Edition Editors E. Eber, F. Midulla. European Respiratory Society; 2013. 719 p.]

Appendix A3.4. Differential Diagnosis of Asthma in Children [by Global Initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Available from: www.ginasthma.org; Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2012;67(8):976–997; Allergology and immunology. 3rd ed., ispr. and add. M.: Union of Pediatricians of Russia, 2011. 256 p.; Pediatric Respiratory Medicine ERS. Handbook. 1st Edition Editors E. Eber, F. Midulla. European Respiratory Society; 2013. 719 p.]

Патология	Типичные проявления
Рецидивирующие респираторные вирусные инфекции	Преимущественно кашель, отделяемое из носовых ходов, затруднение носового дыхания <10 дней; свистящее дыхание обычно лёгкой степени выраженности, нет симптомов между эпизодами инфекции
Острый бронхолит	Заболевание встречается у детей до 2 лет; тяжёло протекает у пациентов, родившихся недоношенными и с бронхолёгочной дисплазией; обычно развивается на 2–5-й день острой инфекции верхних дыхательных путей; характеризуется нарастающим в течение 3–4 дней кашлем, одышкой экспираторного типа, тахипноэ 50–70 в минуту, мелкопузырчатыми хрипами и/или крепитацией в лёгких с обеих сторон; нередко выявляются сухие свистящие хрипы. Эффект от бронхоспазмолитической терапии у большинства детей отсутствует
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Рецидивирующие бронхиты, кашель, недостаточный эффект от противоастматической терапии. Могут наблюдаться легковозникающая рвота, изжога, особенно после приёма большого объёма пищи
Аспирация инородного тела	Эпизод грубого сильного кашля и/или стридора во время еды или игры в анамнезе, рецидивирующие бронхиты, затяжные пневмонии и кашель, локальные изменения в лёгком (ателектаз, односторонняя эмфизема). Хрипы чаще носят односторонний характер

Трахеопищеводный свищ, дисфагия	Рецидивирующие бронхиты, затяжные пневмонии и кашель, поперхивание во время еды или питья, появление или увеличение количества хрипов в лёгких после еды или питья
Врождённые пороки сердца	Сердечный шум; цианоз во время еды, плохая прибавка в весе; тахикардия; тахипноэ или гепатомегалия; недостаточная эффективность противоастматической терапии
Трахеомаляция или бронхомаляция	Шумное дыхание во время плача, еды или острой респираторной инфекции; грубый кашель; втяжение уступчивых мест грудной клетки на вдохе или выдохе; симптомы часто отмечаются с рождения; недостаточная эффективность противоастматической терапии
Муковисцидоз (кистозный фиброз)	Кашель практически с рождения; рецидивирующие респираторные инфекции; плохая прибавка в массе тела вследствие мальабсорбции; обильный жидкий жирный стул
Первичная цилиарная дискинезия	Кашель и, как правило, нетяжёлые рецидивирующие респираторные инфекции; хронические отиты, гнойное отделяемое из носовых ходов; недостаточная эффективность противоастматической терапии; обратное расположение внутренних органов (<i>situs inversus</i>) приблизительно у 50% детей с этим заболеванием
Бронхоэктазы	Кашель с гнойной или слизисто-гнойной мокротой; недостаточная эффективность противоастматической терапии; бронхоэктазы по данным компьютерной томографии лёгких
Туберкулёз	Постоянное шумное дыхание и кашель; лихорадка, не поддающаяся лечению обычно используемых антибиотиков; увеличение лимфоузлов; недостаточный ответ на терапию бронходилататорами или ингаляционными глюкокортикостероидами; контакт с больным туберкулёзом
Сосудистое кольцо	Часто — постоянное шумное дыхание; громкий кашель с металлическим оттенком; дисфагия при глотании твёрдой пищи; недостаточная эффективность противоастматической терапии
Саркоидоз	Неспецифические общие симптомы: субфебрильная температура, слабость, потеря массы тела, ночные поты, также возможны артралгии. При вовлечении лёгочной ткани и значительном увеличении внутригрудных лимфоузлов (л/у) — кашель, одышка, боли в грудной клетке. Диагностика на основании оценки клинической картины и результатов гистологического исследования биопсии л/у (неказеозные гранулёмы)
Увеличенные лимфатические узлы или опухоль	Кашель, отсутствие эффекта от противоастматической терапии, характерные изменения на рентгенограмме и/или компьютерной томограмме органов грудной клетки
Аллергический бронхолёгочный аспергиллёз	Субфебрилитет, продуктивный кашель с мокротой коричневого цвета, иногда — кровохарканье, боль в груди, свистящие хрипы, центрально расположенные цилиндрические бронхоэктазы. Встречается наиболее часто у пациентов с муковисцидозом и БА. Определяются высокий уровень общего иммуноглобулина E (IgE), значительное повышение специфических IgE и IgG к <i>Aspergillus fumigatus</i> , возможно проведение кожного тестирования с антигеном <i>Aspergillus fumigatus</i>
Бронхолёгочная дисплазия	Чаще — у недоношенных детей; очень низкая масса тела при рождении; необходимость в длительной искусственной вентиляции лёгких или кислородотерапии; респираторные нарушения присутствуют с рождения
Анафилаксия	Симптомы анафилаксии, как правило, развиваются быстро, могут наблюдаться гиперемия кожи, инъектированность склер и/или кожи, крапивница, ангиоотёк, головокружение, слабость, синкопальные состояния, сердцебиение, загрудинные боли, гастроинтестинальные симптомы (затруднение глотания, вздутие живота, тошнота, рвота, абдоминальные боли, диарея), головные боли, нечёткость зрения и т.д. Респираторные симптомы встречаются у 68% пациентов: заложенность носа, ринит, першение в горле, кашель, осиплость голоса, свистящие хрипы, одышка, затруднение дыхания. Симптомы астмы как проявления анафилаксии требуют системного подхода к лечению, в том числе назначения эпинефрина в дополнение к противоастматической терапии
Первичные иммунодефицитные состояния	Рецидивирующие лихорадки и инфекции (в том числе нереспираторные); плохая прибавка массы тела
Дисфункция голосовых связок	Симптомы (одышка, свистящее дыхание, дисфония, стридор) часто появляются внезапно и быстро исчезают. Бронхоспазмолитическая терапия неэффективна
Психогенный кашель	Громкий кашель, отсутствие связи с воздействием аллергена, респираторной инфекции или физической нагрузкой. Возможная связь с отрицательными психоэмоциональными факторами. Во время сна симптомы отсутствуют
Аффективно-респираторные приступы	Жалобы на затруднение вдоха. Приступ нередко начинается с глубоких частых вдохов, улучшение при задержке дыхания

Приложение Б. Алгоритмы действий врача
Appendix B. Algorithms of doctor's actions

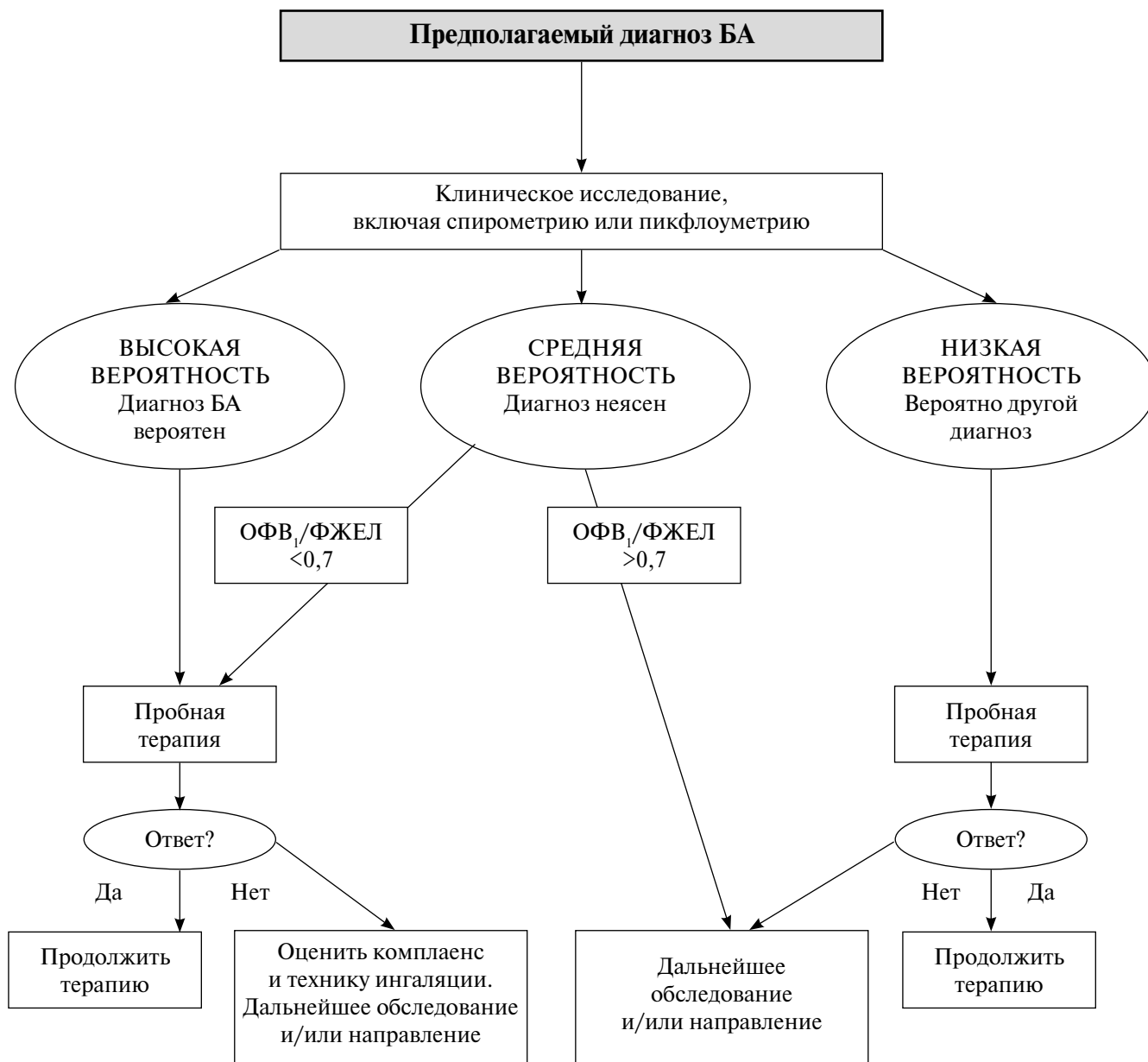


Рис. Б1. Алгоритм обследования пациента с подозрением на бронхиальную астму.
Fig. B1. Diagnostic Flowchart of Clinical Examination in Patients with Suspected Asthma.

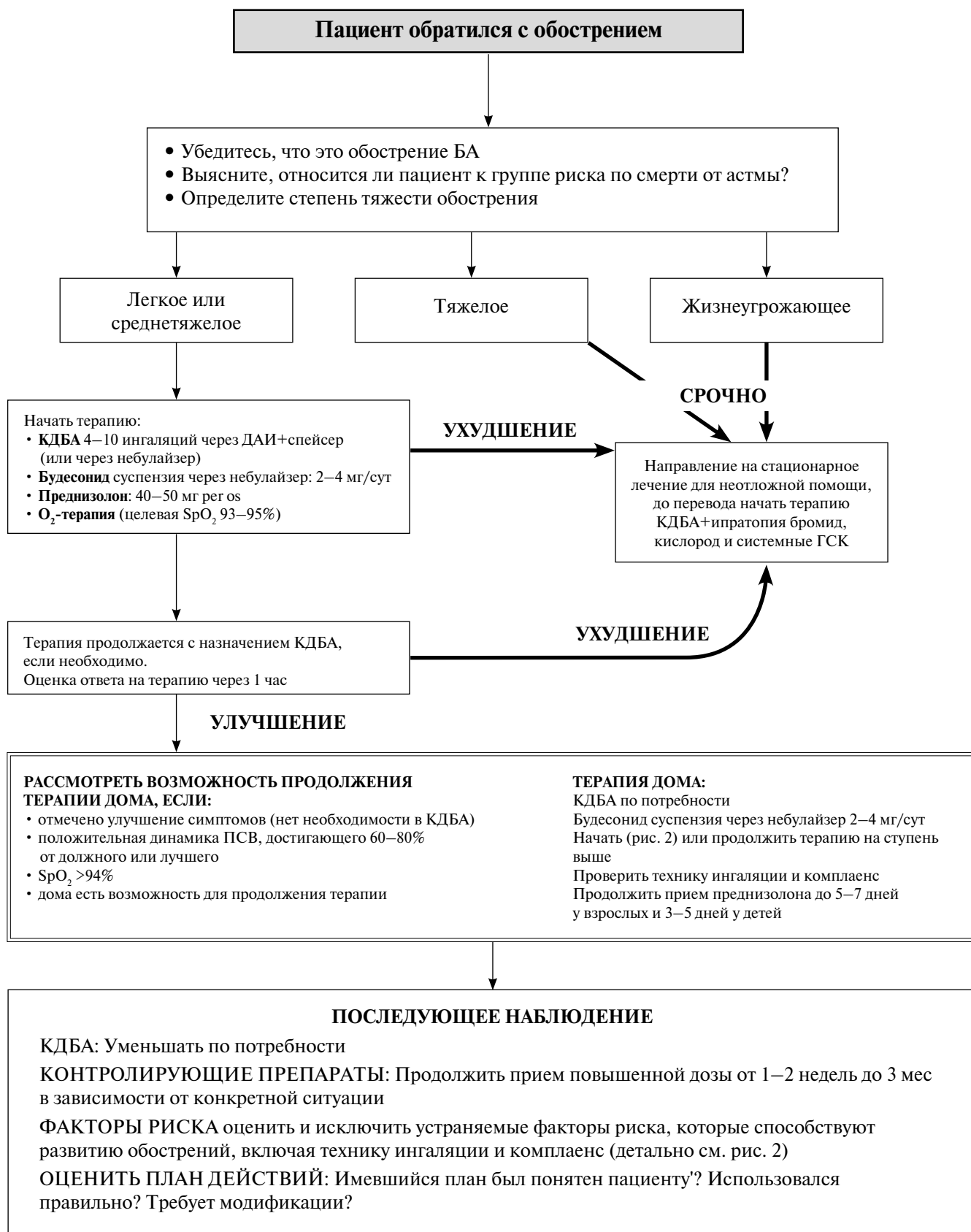


Рис. Б2. Алгоритм лечения обострения бронхиальной астмы на амбулаторном этапе у взрослых, подростков и детей от 6 до 11 лет.

Fig. B2. Asthma Exacerbation Treatment Flowchart of Ambulatory Care in adults, adolescents and children from 6 to 11 years old.

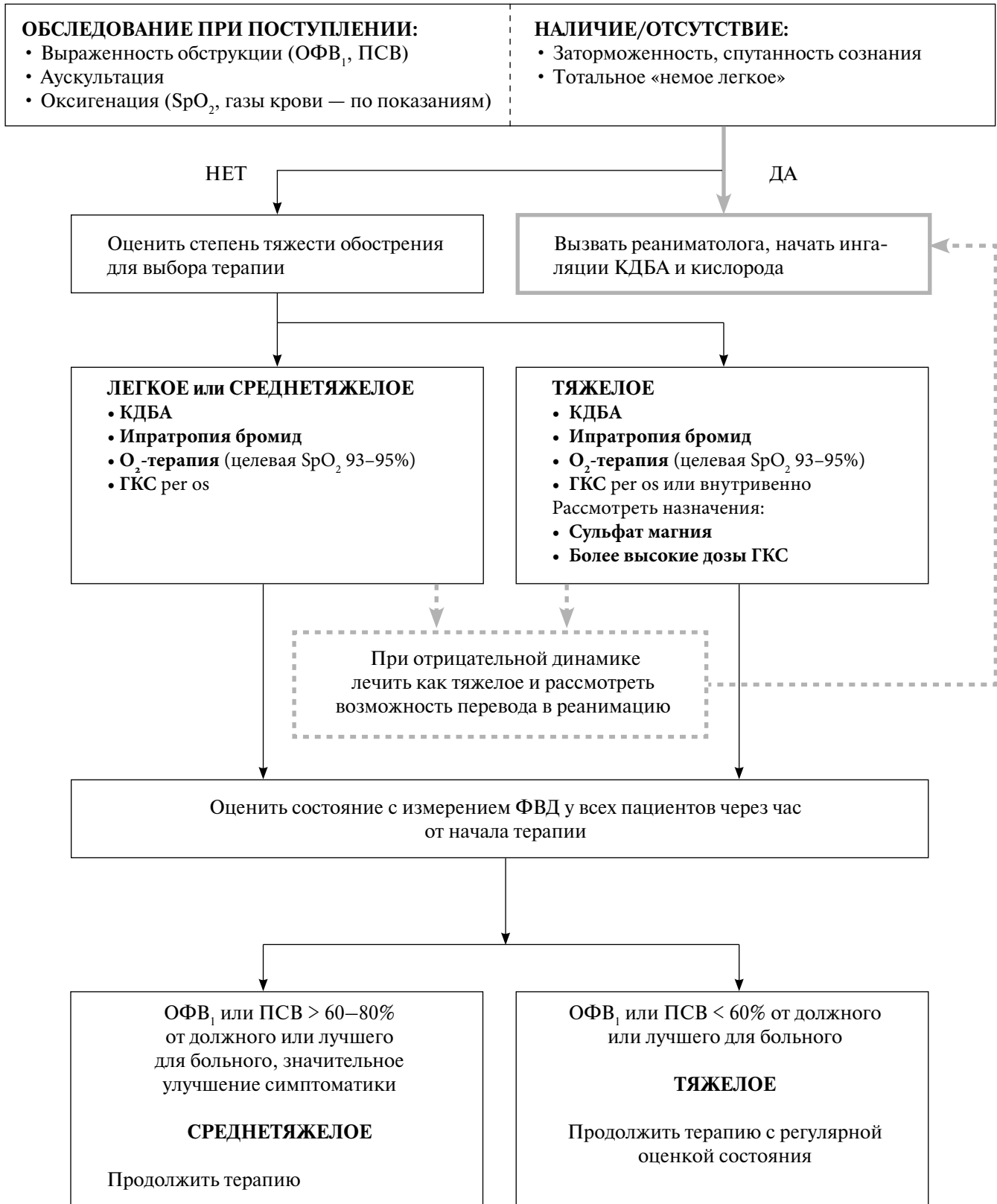


Рис. Б3. Алгоритм ведения пациентов с обострением бронхиальной астмы на госпитальном этапе.

Fig. B3. Flowchart of Hospital Care Managing in Patients with Asthma Exacerbation.

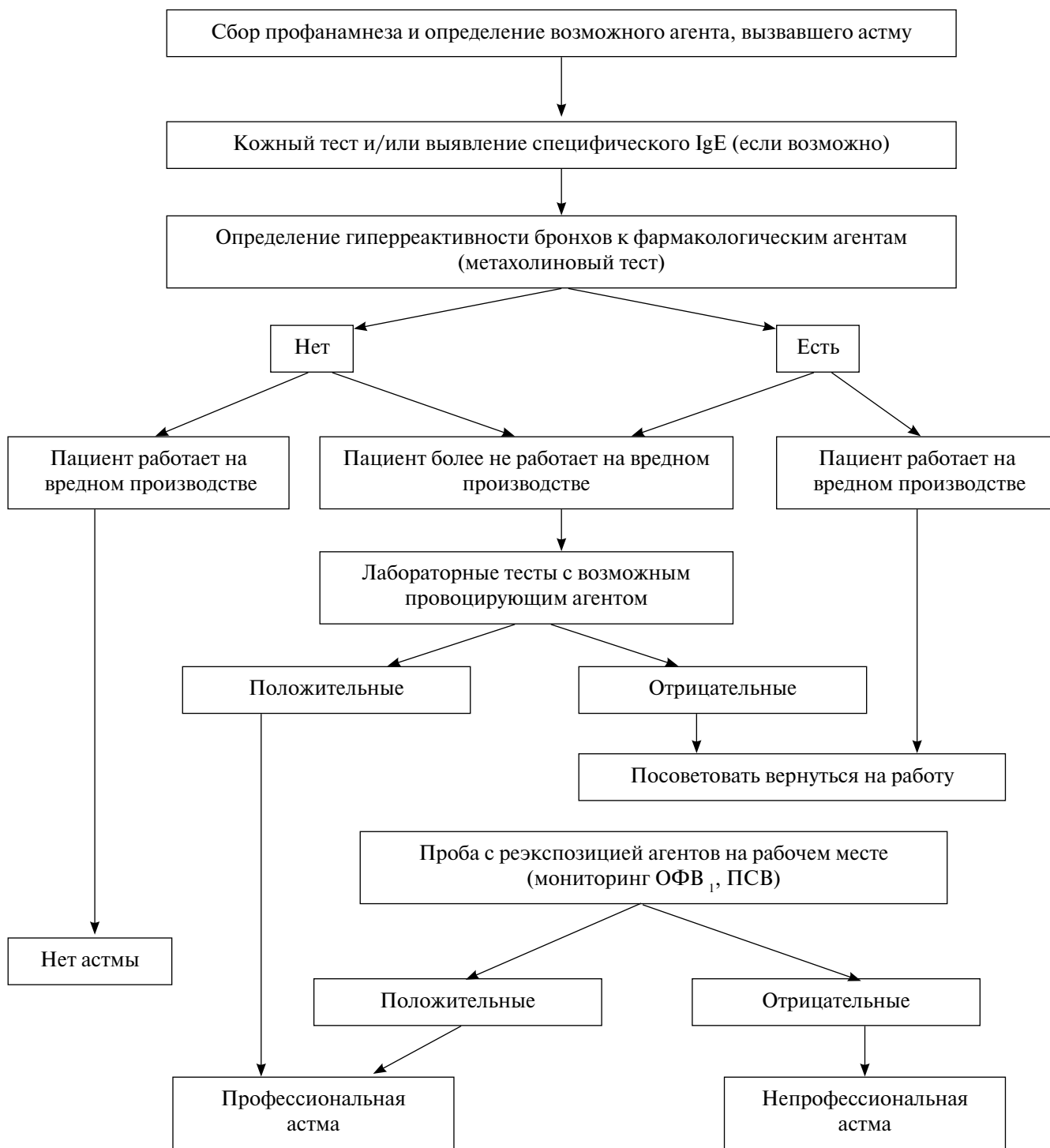


Рис. Б4. Алгоритм диагностики профессиональной бронхиальной астмы.

Fig. B4. Occupational Asthma Diagnostics Flowchart.

Приложение В. Информация для пациента**Appendix C. Information for a patient**

Бронхиальная астма (БА) — заболевание, при котором в бронхах происходит воспаление, чаще всего аллергической природы. Это воспаление не вызвано микробами, а возникает в результате контакта человека с аллергенами, раздражающими веществами, профессиональными факторами, а также в результате некоторых иных обстоятельств.

В результате такого воспаления выделяются различные вещества, которые приводят к спазму бронхов, их отёку, накоплению слизи, в результате чего у человека, болеющего астмой, возникает ощущение затруднения дыхания, чувства тяжести в груди, появляются свисты и хрипы в грудной клетке, кашель, иногда даже удушье. Эти симптомы могут усиливаться ночью и/или ранним утром.

Аллергены, которые могут вызывать БА, разнообразны — шерсть, перхоть и слюна животных, пыльца растений, домашняя пыль, грибки (споры плесеней), профессиональные аллергены, пищевые продукты и пищевые добавки. Нередко при этом бронхиальной астме сопутствует аллергический насморк (ринит), который возникает также как следствие аллергического воспаления в слизистой оболочке носа.

БА развивается чаще в детстве или у подростков, однако может начаться в любом возрасте.

Врач диагностирует БА по рассказам пациента о своих ощущениях, на основании осмотра, а также ряда исследований. Важнейшим из них является проведение исследования функции лёгких (спирометрии), которое выявляет сужение бронхов и часто их расширение после применения бронхорасширяющих препаратов (препаратов для лечения обструктивных заболеваний лёгких). Также врач может направить пациента к врачу аллергологу-иммунологу, который проведёт аллергологическое тестирование, т.е. выявит аллерген, на который человек реагирует, и, возможно, предложит особый метод лечения (об этом ниже). Кроме того, анализ крови может показать повышение клеток (эозинофилов), что подтвердит аллергический характер процесса. Иногда в крови определяют особый белок — иммуноглобулин E, который повышается при аллергических заболеваниях. Возможно определение также специфического иммуноглобулина E — белка, специальным образом настроенного на взаимодействие с аллергеном.

После установления диагноза врач назначает лечение. Оно начинается с ограничения контактов с виновным аллергеном. Рекомендуется избавляться от домашних животных, сухого корма для рыбок; постельные принадлежности рекомендуется использовать только синтетические (пух, перо, шерсть, вата должны быть исключены), не держать цветы в горшках с открытой землей, убирать ковры, книги держать под стеклом, а пылесос использовать только

с фильтром HEPA. Во время уборки человеку, страдающему аллергией к домашней пыли, следует уходить из помещения или надевать маску. Болеющему БА следует обсудить со специалистом возможность профессиональной вредности на рабочем месте.

Важны также общие мероприятия по укреплению здоровья — борьба с курением, избыточным весом, заболеваниями носа, физические тренировки, противогриппозная вакцинация.

Лекарственное лечение БА состоит из назначения бронхорасширяющих препаратов и средств, подавляющих аллергическое воспаление. В качестве препаратов скорой помощи, применяемых по потребности, используют аэрозоли, содержащие быстродействующие бронхорасширяющие лекарства (препараты для лечения обструктивных заболеваний лёгких). В качестве лечебных противовоспалительных препаратов применяют ингаляционные глюкокортикостероиды (ингаляционные «гормоны»). Они являются базисными — основными — средствами для лечения БА, которые эффективно подавляют аллергическое воспаление в бронхах. Ингаляционные «гормоны» безопасны и не вызывают каких-либо значимых осложнений. Основными неприятностями при их применении являются осиплость голоса и «молочница» во рту. Для профилактики рекомендуется полоскание рта и горла каждый раз после ингаляции таких лекарств. Ингаляционные «гормоны» применяются ежедневно и очень долго. Они выпускаются в виде аэрозоля и в виде порошков, упакованных в капсулы или в ингаляторы. Как дополнение к ним, для усиления их действия применяются также бронхорасширяющие препараты (препараты для лечения обструктивных заболеваний лёгких) 12- или 24-часового действия. Комбинации ИГКС и таких препаратов помогают более эффективно справляться с болезнью. Существуют ингаляторы, которые содержат сразу два таких лекарства. Врач может посоветовать некоторые из них применять как базисное лечение, а также как препарат скорой помощи по потребности, так называемая терапия единым ингалятором. Такое назначение позволяет справляться с болезнью, которая плохо поддаётся лечению при применении традиционных схем дозирования. В некоторых случаях применяют дополнительные противовоспалительные препараты, а в особо тяжёлых — добавляют иные бронхорасширяющие средства. При особо упорных случаях болезни врач может назначить консультацию специалиста, занимающегося особым видом лечения, позволяющим бороться с иммуноглобулином E путём введения моноклональных антител.

Врач аллерголог-иммунолог, выявив аллергию, может назначить особый вид лечения — аллергенспе-

цифическую иммунотерапию, когда в виде инъекций под кожу, или в виде капель, или быстрорастворимых таблеток под язык вводится в очень малых дозах аллерген, виновный в аллергической реакции.

Обострение БА — грозная ситуация, недооценивать которую нельзя. Если бронхорасширяющие препараты быстрого действия становятся неэффек-

тивными, интервал между их приёмом начинает сокращаться, необходимо незамедлительно обратиться к врачу или вызвать скорую помощь. Промедление в этом случае чревато серьёзными осложнениями.

Залогом успеха лечения БА является дисциплинированное соблюдение рекомендаций и назначений врача в полном объёме.

Приложение Г1–Г15. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведённые в клинических рекомендациях

Appendix G1–G15. Assessment scales, questionnaires and other assessment tools of the patient’s condition given in the clinical guidelines

**Приложение Г1. Тест по контролю над астмой (АСТ)
Appendix G1. Asthma Control Test (ACT)**

Название на русском языке: **Тест по контролю над астмой.**

Оригинальное название: **Asthma Control Test (ACT).**

Источник (публикация с валидацией): Schatz M, Sorkness CA, Li JT, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:549–556; Schatz M, Mosen DM, Kosinski M, et al. Validity of the Asthma Control Test completed at home. *Am J Manag Care.* 2007;13:661–667.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки;
- индекс;
- вопросник;
- другое (уточнить).

Назначение: инструмент для оценки контроля бронхиальной астмы у взрослых пациентов и подростков старше 12 лет.

Содержание (шаблон):

Вопросы					Баллы
1. Как часто за последние 4 недели астма мешала Вам выполнять обычный объём работы в учебном заведении, на работе или дома?					
все время	очень часто	иногда	редко	никогда	
1	2	3	4	5	
2. Как часто за последние 4 недели Вы отмечали у себя затруднённое дыхание?					
чаще, чем раз в день	1 раз в день	от 3 до 6 раз в неделю	1 или два раза в неделю	ни разу	
1	2	3	4	5	
3. Как часто за последние 4 недели Вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы (свистящего дыхания, кашля, затруднённого дыхания, чувства стеснения или боли в груди)?					
4 ночи в неделю или чаще	2–3 ночи в неделю	1 раз в неделю	1 или 2 раза	ни разу	
1	2	3	4	5	
4. Как часто за последние 4 недели Вы использовали быстродействующий ингалятор (например, Вентолин, Беродуал, Атровент, Сальбутамол) или небулайзер (аэрозольный аппарат) с лекарством (например, Беротек, Беродуал, Вентолин небулы)?					
3 раза в день или чаще	1 или 2 раза в день	2 или 3 раза в неделю	1 раз в неделю или реже	ни разу	
1	2	3	4	5	
5. Как бы Вы оценили, насколько Вам удалось контролировать астму за последние 4 недели?					
совсем не удавалось контролировать	плохо удавалось контролировать	в некоторой степени удавалось контролировать	хорошо удавалось контролировать	полностью удавалось контролировать	
1	2	3	4	5	
Итого					

Ключ (интерпретация): шкала АСТ включает в себя 5 пунктов для самостоятельного заполнения пациентом; каждому пункту присваивается значение от 1 до 5 баллов, которые затем суммируются (общее значение шкалы — 5–25 баллов). Сумма 25 баллов означает полный контроль; сумма 20–24 балла означает, что астма контролируется хорошо; сумма 19 баллов и меньше свидетельствует о неконтролируемой астме.

Пояснения (результаты):

- 25 баллов: Вы **ПОЛНОСТЬЮ КОНТРОЛИРОВАЛИ** астму за последние 4 недели. У Вас не было симптомов астмы и связанных с ней ограничений. Проконсультируйтесь с врачом, если ситуация изменится;
- от 20 до 24 баллов: за последние 4 недели Вы **ХОРОШО КОНТРОЛИРОВАЛИ** астму, но не **ПОЛНОСТЬЮ**. Ваш врач поможет Вам добиться **ПОЛНОГО КОНТРОЛЯ**;
- менее 20 баллов: за последние 4 недели Вам **НЕ** удавалось **КОНТРОЛИРОВАТЬ** астму. Ваш врач может посоветовать Вам, какие меры нужно применять, чтобы добиться улучшения контроля над Вашим заболеванием.

Приложение Г2. Тест по контролю над астмой у детей (сАСТ)
Appendix G2. Childhood Asthma Control Test (сАСТ)

Название на русском языке: **Тест по контролю над астмой у детей.**

Оригинальное название: **Childhood Asthma Control Test (сАСТ).**

Источник (публикация с валидацией): Liu AH, Zeiger Robert et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. J Allergy Clin Immunol. 2007;119:817–825.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки;
- индекс;
- вопросник;
- другое (уточнить).

Назначение: инструмент для оценки контроля бронхиальной астмы у детей в возрасте от 4 до 11 лет.

Содержание (шаблон):

ТЕСТ по контролю над астмой у ДЕТЕЙ

Попросите своего ребенка ответить на следующие вопросы.

1. Как у тебя дела с астмой сегодня?							Баллы ↓ <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ИТОГО:
0	1	2	3				
Очень плохо	Плохо	Хорошо	Очень хорошо				
2. Как сильно астма мешает тебе бегать, заниматься физкультурой или играть в спортивные игры?							
0	1	2	3				
Очень мешает, я совсем не могу делать то, что мне хочется	Мешает, и это меня расстраивает	Немного мешает, но это ничего	Не мешает				
3. Кашляешь ли ты из-за астмы?							
0	1	2	3				
Да, все время	Да, часто	Да, иногда	Нет, никогда				
4. Просыпаешься ли ты по ночам из-за астмы?							
0	1	2	3				
Да, все время	Да, часто	Да, иногда	Нет, никогда				
На следующие вопросы ответьте самостоятельно, без участия ребенка.							
5. Как часто за последние 4 недели Ваш ребенок испытывал какие-либо симптомы астмы в дневное время?							
5	4	3	2	1	0		
Ни разу	1-3 дня	4-10 дней	11-18 дней	19-24 дня	Каждый день		
6. Как часто за последние 4 недели у Вашего ребенка было свистящее дыхание из-за астмы в дневное время?							
5	4	3	2	1	0		
Ни разу	1-3 дня	4-10 дней	11-18 дней	19-24 дня	Каждый день		
7. Как часто за последние 4 недели Ваш ребенок просыпался по ночам из-за астмы?							
5	4	3	2	1	0		
Ни разу	1-3 дня	4-10 дней	11-18 дней	19-24 дня	Каждый день		

Ключ (интерпретация): тест состоит из 7 вопросов, причём вопросы с 1-го по 4-й предназначены для ребёнка (4-балльная оценочная шкала ответов: от 0 до 3 баллов), а вопросы 5–7 — для родителей (6-балльная шкала: от 0 до 5 баллов). Результатом теста является сумма оценок за все ответы в баллах (максимальная оценка — 27 баллов). От её величины будут зависеть рекомендации по дальнейшему лечению пациентов. Оценка 20 баллов и выше соответствует контролируемой астме, 19 баллов и ниже означает, что астма контролируется недостаточно эффективно; пациенту рекомендуется воспользоваться помощью врача для пересмотра плана лечения

Пояснения: 20 баллов или больше — наличие контроля БА, 19 баллов или меньше — отсутствие контроля БА.

Приложение Г3. Опросник по контролю симптомов астмы (ACQ-5)
Appendix G3. Asthma Control Questionnaire (ACQ-5)

Название на русском языке: **Опросник по контролю над астмой.**

Оригинальное название: **Asthma Control Questionnaire (ACQ-5).**

Источник (публикация с валидацией): Juniper E.F., O’Byrne P.M., Guyatt G.H., et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur Respir J. 1999;14:902–907.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки;
- индекс;
- вопросник;
- другое (уточнить).

Назначение: инструмент для оценки контроля бронхиальной астмы у пациентов от 6 лет и старше.

Содержание (шаблон):

Опросник по контролю симптомов астмы (ACQ–5)

Впишите в круг справа цифру, соответствующую номеру ответа, который лучше всего отражает Ваше состояние последней недели

В среднем, как часто за последнюю неделю Вы просыпались ночью из-за астмы? **Балл**

0 Никогда	1 Очень редко	2 Редко	3 Несколько раз	4 Много раз	5 Очень много раз	6 Не мог(ла) спать из-за астмы	<input style="width: 30px; height: 30px; border: 1px solid black; border-radius: 50%;"/>
-----------	---------------	---------	-----------------	-------------	-------------------	--------------------------------	--

В среднем, насколько сильны были симптомы астмы, когда Вы просыпались утром в течение последней недели?

0 Симптомы не было	1 Очень слабые симптомы	2 Слабые симптомы	3 Умеренные симптомы	4 Довольно сильные симптомы	5 Сильные симптомы	6 Очень сильные симптомы	<input style="width: 30px; height: 30px; border: 1px solid black; border-radius: 50%;"/>
--------------------	-------------------------	-------------------	----------------------	-----------------------------	--------------------	--------------------------	--

В целом, насколько Вы были ограничены в своих профессиональных и повседневных занятиях из-за астмы в течение последней недели?

0 Совсем не ограничен(а)	1 Чуть-чуть ограничен(а)	2 Немного ограничен(а)	3 Умеренно ограничен(а)	4 Очень ограничен(а)	5 Чрезвычайно ограничен(а)	6 Полностью ограничен(а)	<input style="width: 30px; height: 30px; border: 1px solid black; border-radius: 50%;"/>
--------------------------	--------------------------	------------------------	-------------------------	----------------------	----------------------------	--------------------------	--

В целом, какую часть времени в течение последней недели у Вас были хрипы в груди?

0 Одышки не было	1 Очень небольшая	2 Небольшая	3 Умеренная	4 Довольно сильная	5 Сильная	6 Очень сильная	<input style="width: 30px; height: 30px; border: 1px solid black; border-radius: 50%;"/>
------------------	-------------------	-------------	-------------	--------------------	-----------	-----------------	--

В целом, была ли у Вас одышка из-за астмы в течение последней недели?

0 Никогда	2 Очень редко	0 Редко	3 Иногда	4 Значительную часть времени	5 Подавляющую часть времени	6 Все время	<input style="width: 30px; height: 30px; border: 1px solid black; border-radius: 50%;"/>
-----------	---------------	---------	----------	------------------------------	-----------------------------	-------------	--

**Сложите все цифры, согласно Вашим ответам:
 Разделите сумму на 5 и оцените результат по шкале на обратной стороне:**

Ключ (интерпретация): опросник состоит из 5 вопросов о частоте и степени выраженности симптомов астмы за последнюю неделю; выраженность симптомов оценивают по 7-балльной шкале от 0 до 6 баллов. Таким образом, общий индекс по опроснику ACQ-5 может варьировать от 0 (полностью контролируемая астма) до 6 (абсолютно неконтролируемая астма). Значение ACQ-5 <0,75 достоверно свидетельствует о хорошем контроле бронхиальной астмы, а ACQ-5 >1,5 говорит о неконтролируемом течении заболевания.

Пояснения: все баллы суммируются, затем сумма делится на число вопросов (5), таким образом общий индекс может быть равен значению от 0 до 6.

Приложение Г4. Методология мониторинга пиковой скорости выдоха с помощью пикфлоуметра (неспровоцированных дыхательных объёмов и потоков с использованием пикфлоуметра)

Appendix G4. Methodology for monitoring peak expiratory velocity using a peak flowmeter (unprovoked respiratory volumes and flows using a peak flowmeter)

Регистрируется лучший показатель ПСВ после 3 попыток выполнения форсированного манёвра с паузой, не превышающей 2 секунд после вдоха. Маневр выполняется сидя или стоя. Больше количество измерений выполняется в том случае, если разница между двумя максимальными показателями ПСВ превышает 40 л/мин.

Повышенная вариабельность может регистрироваться при двукратных измерениях в течение суток. Более частые измерения улучшают оценку. Повышение точности измерений в этом случае достигается в особенности у пациентов со сниженным комплаенсом.

Регистрация ПСВ на рабочем месте и вне работы важна при подозрении на профессиональную БА.

Вариабельность ПСВ лучше всего рассчитывается как разница между максимальным и минимальным показателем в процентах по отношению к среднему или максимальному суточному показателю ПСВ.

Приложение Г5. Заболевания, с которыми необходимо дифференцировать бронхиальную астму

Appendix G5. Diseases to necessarily differentiate from asthma

При отсутствии бронхиальной обструкции	При наличии бронхиальной обструкции
Синдром хронического кашля Гипервентиляционный синдром Синдром дисфункции голосовых связок Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Риниты Заболевания сердца Лёгочный фиброз	Хроническая обструктивная болезнь лёгких Бронхоэктазы Иородное тело Облитерирующий бронхит Стеноз крупных дыхательных путей Рак лёгких Саркоидоз

Приложение Г6. Методология и интерпретация терапевтических проб и тестов на обратимость бронхиальной обструкции

Appendix G6. Methodology and interpretation of therapeutic tests and tests for the reversibility of bronchial obstruction

Для исследования обратимости обструкции проводится проба с КДБА (сальбутамол**) в разовой дозе 400 мкг. Дозированные аэрозольные ингаляторы должны использоваться со спейсером. Повторное спирометрическое исследование необходимо провести через 15–30 мин после ингаляции КДБА.

Бронходилатационный тест считается положительным, если после ингаляции бронходилататора коэффициент бронходилатации (КБД) по ОФВ₁ составляет не менее 12%, и при этом абсолютный прирост составляет 200 мл и более.

Формула для расчёта КБД:

$$\text{КБД} = \frac{\text{ОФВ}_{1 \text{ после}} \text{ (мл)} - \text{ОФВ}_{1 \text{ исх}} \text{ (мл)}}{\text{ОФВ}_{1 \text{ исх}} \text{ (мл)}} \times 100\%$$

Абсолютный прирост (мл) = ОФВ_{1 после} (мл) - ОФВ_{1 исх} (мл),

где ОФВ_{1 исх} — значение спирометрического показателя до ингаляции бронходилататора, ОФВ_{1 после} — значение показателя после ингаляции бронходилататора.

В качестве пробной терапии у взрослых чаще всего используется 6–8-недельный курс приёма ИГКС в дозе, эквивалентной 200 мкг беклометазона** два раза в день. У пациентов с выраженной бронхиальной обструкцией может иметь место частичная резистентность к ИГКС. В этом случае более предпочтительно использование терапевтической пробы с пероральным преднизолоном** в дозе 30 мг в сутки в течение 2 недель.

Тесты на обратимость с применением бронходилататоров или терапевтические пробы с применением ИГКС у диагностически неясных пациентов должны проводиться с применением одного и более объективных методов оценки.

Использование $ОФВ_1$ или ПСВ как основных методов оценки обратимости или ответа на терапию находит более широкое использование у пациентов с исходной бронхиальной обструкцией. Использование данных параметров у пациентов с исходно нормальными показателями лёгочной функции ограничено в применении, так как в этом случае отсутствует резерв улучшения этих параметров.

Прирост $ОФВ_1 \geq 200$ мл, или 12% в ответ на пробу с β_2 -агонистом (селективные бета 2-адреномиметики), или терапевтический курс глюкокортикостероидов может служить подтверждением диагноза БА. Пробное прекращение терапии может оказать помощь в случае сомнений.

Приложение Г7. Характеристики, позволяющие заподозрить бронхиальную астму у детей в возрасте 5 лет и младше

Appendix G7. Features suggesting a diagnosis of asthma in children 5 years and younger

Признак	Характеристики, позволяющие заподозрить бронхиальную астму
Кашель	Рецидивирующий или стойкий непродуктивный кашель, который может обостряться в ночное время или сопровождаться свистящими хрипами или затруднением дыхания. Кашель возникает при физической нагрузке, смехе, плаче, у sensibilized пациентов при контакте с аллергенами (кошка, собака), в сезон цветения аллергенных растений, при вирусной инфекции у пациентов с бронхиальной астмой или воздействии табачного дыма в отсутствие явной респираторной инфекции
Свистящие хрипы	Рецидивирующие свистящие хрипы, в том числе возникающие во сне или при воздействии таких провоцирующих факторов, как физическая активность, смех, плач, или воздействие табачного дыма или загрязнённого воздуха
Затруднённое или тяжёлое дыхание или одышка	Возникает при физической нагрузке, смехе или плаче и при воздействии других отмеченных выше триггеров
Снижение активности	Ребёнок бегает, играет и смеётся с меньшей интенсивностью, чем другие дети; быстрее устаёт на прогулке (просится на руки)
Личный или семейный анамнез	Другие аллергические заболевания (атопический дерматит или аллергический ринит). Бронхиальная астма у ближайших родственников
Пробное лечение низкими дозами ИГКС и КДБА по потребности	Клиническое улучшение в течение 2–3 месяцев терапии, направленной на контроль заболевания, и ухудшение состояния после её прекращения

Примечание. ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; КДБА — короткодействующие β_2 -агонисты.

Note. ИГКС — inhaled glucocorticosteroids; КДБА — short-acting β_2 -agonists.

Приложение Г8. Оценка контроля бронхиальной астмы у детей старше 6 лет, подростков и взрослых
Appendix G8. GINA assessment of asthma control in adults, adolescents and children 6–11 years

Название на русском языке: **Опросник по оценке уровня контроля симптомов бронхиальной астмы.**

Оригинальное название: **GINA assessment of asthma control in adults, adolescents and children 6–11 years.**

Источник (публикация с валидацией): Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA), 2020 [электронный ресурс]. 10.07.2020. URL: <http://www.ginasthma.org/>.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки;
- индекс;
- вопросник;
- другое (уточнить).

Назначение: инструмент для оценки контроля бронхиальной астмы у детей старше 6 лет, подростков и взрослых.

Содержание (шаблон):

А. Контроль симптомов бронхиальной астмы		Уровень контроля		
За последние 4 недели у пациента отмечались:		Хорошо контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
• Дневные симптомы чаще, чем 2 раза в неделю	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>	Ничего из перечисленного	1–2 из перечисленного	3–4 из перечисленного
• Ночные пробуждения из-за БА	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>			
• Потребность в препарате для купирования симптомов чаще, чем 2 раза в неделю	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>			
• Любое ограничение активности из-за БА	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>			
В. Факторы риска для неблагоприятных исходов				
<p>Оценивать факторы риска с момента постановки диагноза и периодически, особенно у пациентов с обострениями. Функция лёгких не учитывается при оценке контроля симптомов (но снижение ОФВ₁ учитывается как фактор риска обострений). Измерять функцию лёгких в начале терапии, затем спустя 3–6 месяцев лечения препаратами для длительного контроля с целью определения лучшего персонального ОФВ₁ пациента, и затем периодически для оценки риска</p>				
<p>Потенциально модифицируемые независимые факторы риска обострений БА:</p> <ul style="list-style-type: none"> • неконтролируемые симптомы; • чрезмерное использование КДБА (>1 ингалятора 200 доз/месяц); • неадекватная терапия ИГКС: не назначались ИГКС; плохая приверженность; неправильная техника ингаляции; • низкий ОФВ₁, особенно если <60% должного; • существенные психологические или социально-экономические проблемы; • контакт с триггерами: курение, аллергены; • коморбидные состояния: ожирение, риносинуситы, подтверждённая пищевая аллергия; • эозинофилия мокроты или крови; • беременность. <p>Другие важные независимые факторы риска обострений:</p> <ul style="list-style-type: none"> • интубация или лечение в отделении интенсивной терапии по поводу БА; • ≥1 тяжёлого обострения за последние 12 месяцев 				
<p>Факторы риска развития фиксированной обструкции дыхательных путей:</p> <ul style="list-style-type: none"> • отсутствие или недостаточная ИГКС-терапия; • экспозиция с табачным дымом, вредными химическими, профессиональными агентами; • низкий исходный ОФВ₁, хроническая гиперсекреция слизи, эозинофилия мокроты или крови 				
<p>Факторы риска развития нежелательных побочных эффектов лекарств:</p> <ul style="list-style-type: none"> • системные: частое применение системных ГКС; длительное применение высоких доз или применение сильнодействующих ИГКС; также лекарственные препараты, способные ингибировать цитохром P450; • локальные: высокие дозы или сильнодействующие ИГКС, плохая техника ингаляции 				

Ключ (интерпретация): согласно Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA 2020), для определения уровня контроля над симптомами заболевания у взрослых, подростков и детей 6–11 лет используют опросник, состоящий из 4 вопросов, позволяющий оценить состояние пациента за последние 4 недели. В зависимости от количества положительных ответов уровень контроля оценивают как хороший, частичный или не контроль.

Пояснения: неконтролируемая бронхиальная астма — 3–4 клинических признака за последние 4 недели; частично контролируемая — 1–2 клинических признака за последние 4 недели; хорошо контролируемая — отсутствие перечисленных клинических признаков у пациента.

Приложение Г9. Оценка контроля бронхиальной астмы у детей до 6 лет
Appendix G9. GINA assessment of asthma control in children 5 years and younger

Название на русском языке: **Опросник по оценке уровня контроля симптомов бронхиальной астмы.**
 Оригинальное название: **GINA assessment of asthma control in children 5 years and younger.**

Источник (публикация с валидацией): Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA), 2020 [электронный ресурс]. 10.07.2020. URL: <http://www.ginasthma.org/>.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки;
- индекс;
- вопросник;
- другое (уточнить).

Назначение: инструмент для оценки контроля бронхиальной астмы у детей до 6 лет.

Содержание (шаблон):

Уровни контроля			
В течение последних 4 недель ребёнок имел:	Хороший контроль	Частичный контроль	Нет контроля
Дневные симптомы более чем несколько минут, более чем 1 раз в неделю	Ничего из перечисленного	1–2 симптома	3–4 симптома
Ограничивает ли астма физическую активность (бегает/играет меньше других детей, легче устаёт во время прогулки/игры)?			
Использование препаратов для купирования симптомов более чем один раз в неделю			
Наличие ночных пробуждений или ночного кашля из-за астмы?			

Ключ (интерпретация): согласно Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA 2020), для определения уровня контроля над симптомами заболевания у детей до 6 лет используют опросник, состоящий из 4 вопросов, позволяющий оценить состояние ребёнка за последние 4 недели. В зависимости от количества положительных ответов уровень контроля оценивают как хороший, частичный или не контроль.

Пояснения: неконтролируемая бронхиальная астма — 3–4 клинических признака за последние 4 недели; частично контролируемая — 1–2 клинических признака за последние 4 недели; хорошо контролируемая — отсутствие перечисленных клинических признаков у пациента.

Вопросник входит в Национальную программу «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2018).

Приложение Г10. Сравнительные эквивалентные суточные дозы (мкг) ингаляционных глюкокортикостероидов для базисной терапии бронхиальной астмы у взрослых и подростков старше 12 лет (по GINA, 2020)

Appendix G10. Low, medium and high daily metered doses of inhaled corticosteroids in adults and adolescents 12 years and older (according to GINA, 2020)

Препарат	Низкие дозы	Средние дозы	Высокие дозы
Беклометазон** (ДАИ, стандартный размер частиц, ГФА)	200–500	>500–1000	>1000
Беклометазон** (ДАИ, ультрамелкий размер частиц*, ГФА)	100–200	>200–400	>400
Будесонид** (ДПИ)	200–400	>400–800	>800
Флутиказон (ДАИ, стандартный размер частиц, ГФА)	100–250	>250–500	>500
Флутиказона фуруат (ДПИ)*	100		200

Мометазон (ДАИ, стандартный размер частиц, ГФА)	200–400		>400
Циклесонид (ДАИ, ультрамелкий размер частиц**, ГФА)	80–160	>160–320	>320

Примечание. * Флутиказона фуоат зарегистрирован в РФ в составе фиксированной комбинации вилантерол + флутиказона фуоат ДПИ с 12 лет, а также в составе фиксированной комбинации вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фуоат ДПИ с 18 лет; ** см. инструкцию по медицинскому применению. Эти лекарственные эквиваленты являются приблизительными и зависят от ряда факторов, в том числе ингаляционной техники. ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ДПИ — дозированный порошковый ингалятор; ГФА — гидрофторалкан пропеллент; ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор.

Note. * Fluticasone furoate is registered in Russian Federation as the part of fixed combination of vilanterol + fluticasone furoate ДПИ in patients 12 years and older, and as the part of fixed combination of vilanterol + umeclidinium bromide + fluticasone furoate ДПИ in patients 18 years and older; ** see product information. This is not a table of equivalence, but instead, suggested total daily doses for ‘low’, ‘medium’ and ‘high’ dose ИГКС options for adults/adolescents 12 years and older. Doses depend on many factors included inhalation technique. ИГКС — inhaled corticosteroids; ДПИ — dry powder inhaler; ГФА — hydrofluoroalkane propellant; ДАИ — pressurized metered dose inhaler.

Приложение Г11. Сравнительные эквивалентные суточные дозы (мкг) ингаляционных глюкокортикостероидов для базисной терапии бронхиальной астмы у детей в возрасте 6–11 лет (по GINA, 2020)

Appendix G11. Low, medium and high daily metered doses of inhaled corticosteroids in children 6–11 years (according to GINA, 2020)

Препарат	Низкие дозы	Средние дозы	Высокие дозы
Беклометазон** (ДАИ, стандартный размер частиц, ГФА)	100–200	>200–400	>400
Беклометазон** (ДАИ, ультрамелкий размер частиц*, ГФА)	50–100	>100–200	>200
Будесонид** (ДПИ)	100–200	>200–400	>400
Будесонид** (суспензия для ингаляции через небулайзер)	250–500	>500–1000	>1000
Флутиказона фуоат (ДПИ)***	50		NA
Флутиказона (ДАИ, стандартный размер частиц, ГФА)	50–100	>100–200	>200
Мометазон (ДАИ, стандартный размер частиц, ГФА)	100		200
Циклесонид (ДАИ, ультрамелкий размер частиц*, ГФА)	80	>80–160	>160

Примечание. * См. инструкцию по медицинскому применению; ** препарат входит в список ЖНВЛП; *** флутиказона фуоат зарегистрирован в РФ в составе фиксированной комбинации вилантерол + флутиказона фуоат ДПИ с 12 лет, а также в составе фиксированной комбинации вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фуоат ДПИ с 18 лет. Эти лекарственные эквиваленты являются приблизительными и зависят от ряда факторов, в том числе от ингаляционной техники. ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ДПИ — дозированный порошковый ингалятор; ГФА — гидрофторалкан пропеллент; ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор.

Note. * See product information; ** the drug is included in the VED list; *** fluticasone furoate is registered in Russian Federation as the part of fixed combination of vilanterol + fluticasone furoate ДПИ in patients 12 years and older, and as the part of fixed combination of vilanterol + umeclidinium bromide + fluticasone furoate ДПИ in patients 18 years and older. This is not a table of equivalence, but instead, suggested total daily doses for ‘low’, ‘medium’ and ‘high’ dose ИГКС options for children 6–11 years. Doses depend on many factors included inhalation technique. ИГКС — inhaled corticosteroids; ДПИ — dry powder inhaler; ГФА — hydrofluoroalkane propellant; ДАИ — pressurized metered dose inhaler.

Приложение Г12. Первичная профилактика бронхиальной астмы

Appendix G12. Primary prevention of Asthma

Категория триггеров	Результаты исследований	Рекомендации
Элиминация аллергена	Данные об эффективности влияния мероприятий по обеспечению гипоаллергенного режима внутри жилья на вероятность развития бронхиальной астмы (БА) противоречивы	Нет достаточных доказательств для рекомендаций

Кормление грудью	Существуют доказательства протективного эффекта в отношении раннего развития БА	Грудное кормление должно поощряться из-за многих его преимуществ. Оно может играть роль в предотвращении раннего развития БА у детей
Молочные смеси	Нет исследований достаточной продолжительности по влиянию применения молочных смесей на раннее развитие БА	В отсутствие доказанных преимуществ молочных смесей нет основания рекомендовать их использование как стратегию предотвращения БА у детей. Алгоритм назначения молочных смесей определяется отсутствием или наличием аллергии к белкам коровьего молока у ребёнка
Пищевые добавки	Существует очень ограниченное число исследований потенциального протективного эффекта рыбьего жира, селена и витамина Е, принимаемых во время беременности	Нет достаточных доказательств для рекомендаций каких-либо дополнений к диете беременных как средства профилактики БА
Иммунотерапия (специфическая иммунотерапия), АСИТ	Необходимо большее число исследований для подтверждения роли иммунотерапии в профилактике развития БА	АСИТ может предотвращать развитие БА у лиц с аллергическим ринитом
Микроорганизмы	Ключевая область для исследований с длительным периодом наблюдения для того, чтобы установить эффективность в отношении профилактики БА	Нет достаточных доказательств того, что использование пробиотиков матерью во время беременности снижает риск развития БА у ребёнка
Отказ от курения	Исследования выявляют ассоциацию между курением матери и увеличением риска заболевания ребёнка	Родителям и будущим матерям должны быть даны советы в отношении неблагоприятного влияния курения на ребёнка, в том числе и риска развития БА

Приложение Г13. Диетические рекомендации при бронхиальной астме
Appendix G13. Diet Recommendations for Asthma Patients

Категория триггеров	Результаты исследований	Рекомендации
Пищевые продукты и добавки	Сульфиты (консерванты, которые часто входят в состав лекарств и таких пищевых продуктов, как картофельные чипсы, креветки, сухофрукты, пиво и вино) нередко причастны к развитию тяжёлых обострений бронхиальной астмы (БА)	В случае доказанной аллергии на пищевой продукт или пищевую добавку исключение этого продукта может привести к снижению частоты обострений БА
Ожирение	Исследования показывают взаимосвязь между увеличением массы тела и симптомами БА	Пациентам с избыточной массой тела рекомендуется снижение веса для улучшения состояния здоровья и течения БА

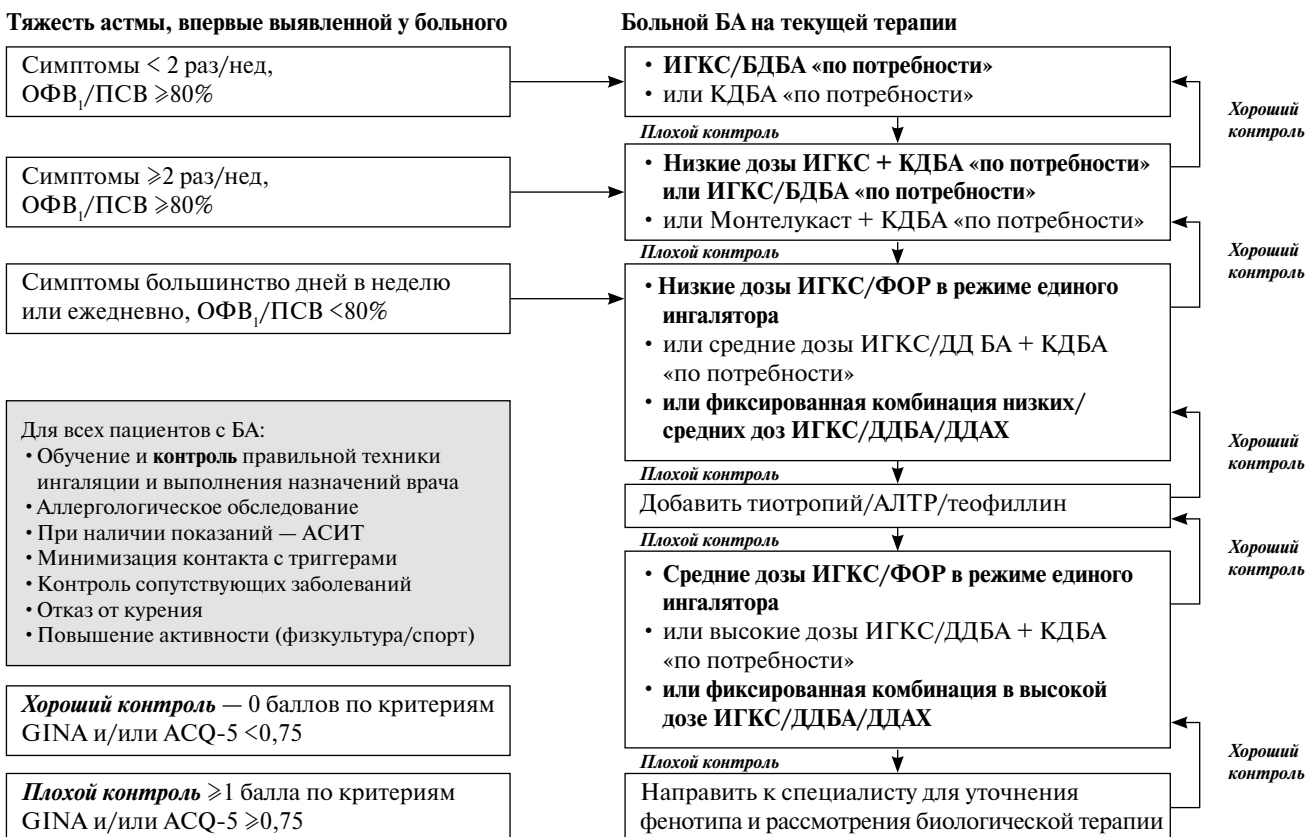
Приложение Г14. Вторичная профилактика бронхиальной астмы
Appendix G14. Secondary Prevention of Asthma

Категория триггеров	Результаты исследований	Рекомендации
Поллютанты	Исследования показывают взаимосвязь между загрязнением воздуха (повышение концентрации озона, окислов азота, аэрозолей кислот и взвесей твёрдых частиц) и ухудшением течения бронхиальной астмы (БА)	У пациентов с контролируемой БА обычно отсутствует необходимость избегать неблагоприятных условий внешней среды. Пациентам с плохо контролируемой БА рекомендуется воздержаться от интенсивной физической нагрузки в холодную погоду, при пониженной атмосферной влажности, высоком уровне загрязнения воздуха

Клещи домашней пыли	Меры по снижению концентрации клеща домашней пыли помогают уменьшить количество клещей, но нет доказательств изменения тяжести течения БА при снижении их концентрации	В активно настроенных семьях могут быть полезны комплексные меры по уменьшению концентрации клеща домашней пыли
Домашние животные	Нет контролируемых исследований, посвящённых уменьшению тяжести БА после удаления домашних животных. Однако если в семье есть пациент с БА, заводить домашнее животное не стоит	Нет оснований для дачи рекомендаций
Курение	Активное и пассивное курение оказывает негативное влияние на качество жизни, функцию лёгких, потребность в препаратах неотложной помощи и долговременный контроль при использовании ингаляционных глюкокортикостероидов	Пациентам и членам их семей необходимо объяснять опасность курения для пациентов с БА и оказывать помощь в отказе от курения
Аллерген-специфическая иммунотерапия	Проведение специфической иммунотерапии положительно влияет на течение БА	Необходимость иммунотерапии должна рассматриваться у пациентов с БА при невозможности избежать экспозиции клинически значимого аллергена. Необходимо информировать пациента о возможности серьёзных аллергических реакций на иммунотерапию

Приложение Г15. Алгоритм терапии пациента старше 18 лет с впервые диагностированной бронхиальной астмой и пациента старше 18 лет, которому ранее была назначена терапия

Appendix G15. Asthma Treatment Flowchart in Patients Older 18 Years with Newly Diagnosed Asthma and in Patients Older 18 Years Receiving the Therapy



Примечание. * Тиотропий — тиотропия бромид.

Note. * Tiotropium — Tiotropium bromide.

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Белевский Андрей Станиславович, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>;
eLibrary SPIN: 7313-8885; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Соавторы:

Чучалин Александр Григорьевич, д.м.н., профессор,
академик РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>;
eLibrary SPIN: 7742-2054; e-mail: pulmo_fmiba@mail.ru

Авдеев Сергей Николаевич, д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>;
eLibrary SPIN: 1645-5524; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Айсанов Заурбек Рамазанович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>;
eLibrary SPIN: 2723-6685; e-mail: aisanov@mail.ru

Васильева Ольга Сергеевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7489-3089>;
eLibrary SPIN: 6907-1314; e-mail: ovasil@mail.ru

Геппе Наталия Анатольевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>;
eLibrary SPIN: 9916-0204; e-mail: geppe@mail.ru

Игнатова Галина Львовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>;
eLibrary SPIN: 3582-5784; e-mail: iglign@mail.ru

Княжеская Надежда Павловна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>;
eLibrary SPIN: 1138-2975; e-mail: kniajeskaia@mail.ru

Малахов Александр Борисович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-8284>; eLibrary
SPIN: 1749-0503; e-mail: alexis4591m@mail.ru

Мещерякова Наталья Николаевна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1757-4137>;
eLibrary SPIN: 1148-8334;
e-mail: m_natalia1967@inbox.ru

Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: 1444031@gmail.com

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

Хайтов Рахим Мусаевич, д.м.н., профессор,
академик РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1829-0424>;
eLibrary SPIN: 4004-6561; e-mail: rm.khaitov@nrcl.ru

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

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Andrey S. Belevskiy, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 1, Ostrovityanova street, Moscow, 117997, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>; eLibrary
SPIN: 7313-8885; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Co-authors:

Aleksandr G. Chuchalin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Academician of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>;
eLibrary SPIN: 7742-2054; e-mail: pulmo_fmiba@mail.ru

Sergey N. Avdeev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Corresponding Member of Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>;
eLibrary SPIN: 1645-5524; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Zaurbek R. Aisanov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>;
eLibrary SPIN: 2723-6685; e-mail: aisanov@mail.ru

Olga S. Vasilyeva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7489-3089>;
eLibrary SPIN: 6907-1314; e-mail: ovasil@mail.ru

Natalya A. Geppe, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>;
eLibrary SPIN: 9916-0204; e-mail: geppe@mail.ru

Galina L. Ignatova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>;
eLibrary SPIN: 3582-5784; e-mail: iglign@mail.ru

Nadezhda P. Kniajeskaia, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate
Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>;
eLibrary SPIN: 1138-2975; e-mail: kniajeskaia@mail.ru

Aleksandr B. Malakhov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-8284>;
eLibrary SPIN: 1749-0503; e-mail: alexis4591m@mail.ru

Natalya N. Meshcheryakova, MD, Cand. Sci. (Med.),
Associate Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1757-4137>;
eLibrary SPIN: 1148-8334;
e-mail: m_natalia1967@inbox.ru

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

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

Rakhim M. Khaitov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Academician of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1829-0424>;
eLibrary SPIN: 4004-6561; e-mail: rm.khaitov@nrcl.ru

Natalya I. Ilina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: nstimun@yandex.ru

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

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

Демко Ирина Владимировна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>;
eLibrary SPIN: 6520-3233; e-mail: demko64@mail.ru

Фомина Дарья Сергеевна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>;
eLibrary SPIN: 3023-4538; e-mail: daria_fomina@mail.ru

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>;
eLibrary SPIN: 1312-2147;
e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com

Баранов Александр Александрович, д.м.н., профессор, академик РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>;
eLibrary SPIN: 3570-1806;
e-mail: baranov@pediatr-russia.ru

Вишнева Елена Александровна, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>;
eLibrary SPIN: 1109-2810; e-mail: vishneva.e@yandex.ru

Новик Геннадий Айзикович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>;
eLibrary SPIN: 6289-0209; e-mail: ga_novik@mail.ru

Бобков Александр Петрович;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8939-5680>;
eLibrary SPIN: 1112-2317; e-mail: eye93@mail.ru

Французевич Лайне Яновна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1604-3446>;
eLibrary SPIN: 4851-0402; e-mail: frantsuzevitch@mail.ru

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

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

Irina V. Demko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>;
eLibrary SPIN: 6520-3233; e-mail: demko64@mail.ru

Daria S. Fomina, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>;
eLibrary SPIN: 3023-4538; e-mail: daria_fomina@mail.ru

Leyla S. Namazova-Baranova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>;
eLibrary SPIN: 1312-2147;
e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com

Alexander A. Baranov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>;
eLibrary SPIN: 3570-1806;
e-mail: baranov@pediatr-russia.ru

Elena A. Vishneva, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>;
eLibrary SPIN: 1109-2810; e-mail: vishneva.e@yandex.ru

Gennadiy A. Novik, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>;
eLibrary SPIN: 6289-0209; e-mail: ga_novik@mail.ru

Alexander P. Bobkov;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8939-5680>;
eLibrary SPIN: 1112-2317; e-mail: eye93@mail.ru

Laine Ya. Francuzevica;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1604-3446>;
eLibrary SPIN: 4851-0402; e-mail: frantsuzevitch@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1496>

Изменённый микробиом кожи — важнейший признак атопического дерматита

О.Б. Тамразова^{1,2}, Е.А. Глухова^{1,3}, А.В. Тамразова^{4,5}, Н.Ф. Дубовец¹

¹ Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

² Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

³ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

⁴ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁵ Красногорский кожно-венерологический диспансер, Красногорск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Прогрессирующий рост заболеваемости атопическим дерматитом среди детей, нарастание персистенции во взрослом возрасте при неизбежном снижении качества жизни пациентов обуславливают актуальность изучения механизмов развития данного заболевания не только для дерматологии, но и всего здравоохранения в целом. Таким образом, возникают предпосылки к появлению новых концепций патогенеза и поиска наиболее эффективных терапевтических возможностей. На данный момент атопический дерматит рассматривают как взаимодействие эндогенных (нарушенный иммунный ответ, недостаточность функции эпидермального барьера) и экзогенных (воздействие аллергенов, химических или физических раздражителей, микроорганизмы) факторов.

Факторы окружающей среды, такие как температура и влажность, генетические особенности организма, использование антибиотиков и соблюдение гигиены, играют решающую роль в поддержании и стабильности микробиома кожи. В норме микробиота кожного покрова образована в основном бактериями рода *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium* и *Streptococcus*. У пациентов с атопическим дерматитом поражённая кожа колонизирована *Staphylococcus aureus* в 70% случаев, непоражённая кожа — в 39%, что свидетельствует о вторичных причинах иммунного дисбаланса и усиления ксероза кожи. Данный факт обуславливает важность применения базовой терапии, которая, с одной стороны, способствует укреплению эпидермального барьера, с другой — нормализует микробиом кожного покрова, снижая колонизацию золотистого стафилококка.

Нормальный микробиом кожи подавляет активность иммунных воспалительных реакций, регулирует pH, синтез липидов и транэпидермальную потерю воды. Таким образом, нормализация микробиома кожи является залогом успешной терапии и длительной ремиссии атопического дерматита.

Ключевые слова: атопический дерматит; дисбиоз кожи; микробиом; золотистый стафилококк

Для цитирования: Тамразова О.Б., Глухова Е.А., Тамразова А.В., Дубовец Н.Ф. Изменённый микробиом кожи — важнейший признак атопического дерматита // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 4. С. 107–115. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1496>

Altered skin microbiome: The most important symptom of atopic dermatitis

O.B. Tamrazova^{1,2}, E.A. Glukhova^{1,3}, A.V. Tamrazova^{4,5}, N.F. Dubovets¹

¹ Moscow's Healthcare Department Children Hospital of Z.A. Bashlyaeva, Moscow, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

³ Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

⁴ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

⁵ Krasnogorsk Dermatovenerologic Dispensary, Krasnogorsk, Russian Federation

ABSTRACT

The progressively increased incidence of atopic dermatitis among children and increased persistence in adulthood, combined with an inevitably decreased quality of life of patients, determine the relevance of studying the development

mechanisms of this disease not only for dermatology but also for the entire health care system. Thus, the prerequisites for the emergence of new pathogenetic concepts and the search for the most effective therapeutic modalities arise. Currently, atopic dermatitis is considered as the interaction of endogenous (impaired immune response and insufficient epidermal barrier function) and exogenous (exposure to allergens, chemical or physical irritants, and microorganisms) factors.

Environmental factors, such as temperature and humidity, genetic makeup, antibiotic use, and good hygiene, play a critical role in skin microbiome maintenance and stability. Normally, the skin microbiota is mainly formed by bacteria of the genus *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, and *Streptococcus*. In 70% of patients with atopic dermatitis, colonization of *Staphylococcus aureus* is observed on the affected skin, whereas on the unaffected skin in 39%, which secondarily contributes to the development of immune imbalance and increased skin xerosis. This fact determines the importance of basic therapy, which, on one hand, helps to strengthen the epidermal barrier, and on the other, normalizes the microbiome of the skin, thereby reducing the colonization of *Staphylococcus aureus*.

The normal skin microbiome suppresses the activity of immune-inflammatory responses and regulates pH, lipid synthesis, and transepidermal water loss. Thus, skin microbiome normalization is the key to successful therapy and long-term remission of atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis; skin dysbiosis; microbiome; *Staphylococcus aureus*

For citation: Tamrazova OB, Glukhova EA, Tamrazova AV, Dubovets NF. Altered skin microbiome: The most important symptom of atopic dermatitis. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(4):107–115. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1496>

Статья поступила 09.11.2021
Received: 09.11.2021

Принята к печати 10.12.2021
Accepted: 10.12.2021

Опубликована 22.12.2021
Published: 22.12.2021

Введение

Атопический дерматит (АтД) — это хроническое воспалительное заболевание кожи, неотъемлемыми характеристиками которого являются длительное рецидивирующее течение, наличие зуда, определённая эволютивная динамика, а также наследственная предрасположенность [1].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, АтД поражает до 20% детей и 7–14% взрослых [2]. Такое различие в показателях объясняется тем, что из 80% людей с АтД, диагностируемым в первые годы жизни, примерно 60% входят в ремиссию в подростковом возрасте [2]. Многие исследователи отмечают прямую корреляцию между ростом аллергических (атопических) состояний и уровнем социально-экономической жизни населения, поэтому наибольший процент больных АтД наблюдается в высокоразвитых странах Евросоюза и Северной Америки [3]. На сегодняшний день заболеваемость АтД достигла плато в странах с наиболее высокой распространённостью (Великобритания и Новая Зеландия) и начинает прогрессировать в регионах с относительным показателем заболеваемости (страны Латинской Америки и Юго-Восточной Азии), что и формирует мнение об АтД как об актуальной проблеме во всём мире [4].

Патогенез АтД имеет в основе два основных фактора: внутренние, или эндогенные (нарушение целостности кожного барьера, нарушенный иммунный ответ), и внешние, или экзогенные (воздействие аллергенов, физических, химических

или биологических — микроорганизмы), раздражители [5]. Сложное взаимодействие экзогенных и эндогенных факторов патогенеза АтД тесно переплетается с изменённым микробиомом кожного покрова, который, с одной стороны, является следствием функциональной дисфункции кожного барьера, а с другой — сам способствует развитию иммунного дисбаланса и усилению ксероза кожи.

Микробиом кожного покрова: структура, функция, значение

Микробиом здоровой кожи

Кожа — уникальный орган, основной функцией которого является защита организма от негативных факторов внешней среды, что осуществляется за счёт физического (роговые чешуйки, плотные соединения между корнеоцитами в роговом слое), химического (кислая pH, секреция антимикробных пептидов кератиноцитами, эпидермальные липиды, кожное сало, пот) и биологического (комменсальные микроорганизмы кожи, препятствующие росту патогенов либо напрямую, секретируя антимикробные молекулы, либо косвенно, занимая экологическую нишу и конкурируя за ресурсы жизнеобеспечения) барьера [6–8]. А. Marchionini и W. Hausknecht в 1938 году объяснили состав водно-жировой эмульсионной плёнки как смешение секрета потовых эккринных желёз, кожного сала и продуктов жизнедеятельности сапрофитных микроорганизмов [9]. В других исследованиях немаловажную роль в формировании водно-липидной мантии отводят

побочным продуктам кератинизации, эпидермальным липидам и компонентам натурального увлажняющего фактора [10, 11].

Нормальная микробиота кожного покрова в основном образована бактериями рода *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium* и *Streptococcus* [12, 13]. Независимо от участка кожи и воздействия различных факторов окружающей среды, относительная доля различных видов микроорганизмов, образующих микробиоту кожи, остаётся в значительной степени стабильной на уровне сообщества в течение всей жизни каждого взрослого человека [14]. Для поддержания стабильности микробиома кожи организм включает врождённые механизмы защиты — антимикробные пептиды и другие белковые молекулы, эпидермальные липиды, pH и др. [15]. С другой стороны, микробиом влияет на развитие иммунных реакций в коже, а также регулирует pH, синтез эпидермальных липидов, насыщенность влагой эпидермиса и её трансэпидермальную потерю [16]. Взаимодействие между эпителиальным барьером, иммунной защитой и микробиомом кожи есть ключевая формула для поддержания защитной функции кожи.

Нарушение микробиома кожи при атопическом дерматите

На стабильность микробиома кожи оказывает влияние большое количество факторов — генетических, физических (температура и влажность), поведенческих (гигиена, использование антибиотиков) [17]. Состояние, характеризующееся как дисбиоз (т.е. доминирование микроорганизмов одного вида и уменьшение количества и разнообразия других), может возникнуть под влиянием дисрегуляции взаимодействий вышеперечисленных факторов [8]. Прямое и опосредованное за счёт уменьшения колонизации комменсальной флоры пагубное воздействие патогена приводит к нарушению гемостаза кожи, что служит одной из причин обострения заболевания.

Ещё в 1974 году J.J. Leyden и соавт. [18] отметили увеличенную колонизацию *Staphylococcus aureus* на коже пациентов с АТД. С того времени многочисленные исследования подтверждали важнейшую роль патогенного стафилококка в развитии и поддержании воспаления у данной группы пациентов [19].

Поражённая кожа при АТД чаще, чем непоражённая, заселяется *S. aureus*, что сопровождается резким сокращением микробного разнообразия [19]. По результатам 95 исследований, рассмотренных в крупном метаанализе J.E. Totté и соавт. [20], у 70% пациентов с АТД на поражённой коже и у 39% — на непоражённой коже обнаружена колонизация *S. aureus* (в сравнении с 3% здоровых пациентов, которые являются бессимптомными носителями стафилококка), что позволяет предположить более

глобальную модификацию микробных сообществ и наталкивает на мысль о наличии генетических предпосылок к подобным изменениям.

Большинство изменений в составе микробиоты кожи коррелирует с мутациями в гене филагрина (FLG), что указывает на возможную связь между микробиомом и генетическими особенностями макроорганизма [21]. Дефицит белка филагрина, обусловленный не только нулевыми мутациями FLG, но и гетерозиготными вариантами, способствует развитию выраженного ксероза кожи у пациентов с АТД, что является наиболее доказанным генетическим фактором риска при данном заболевании [22]. Отмечено, что у пациентов с АТД на фоне мутаций FLG, по сравнению с пациентами, у которых не обнаружено данной мутации, наблюдалась более значимая колонизация *S. aureus* даже на неповреждённых кожных участках [21, 22]. В исследованиях Н. Миялович и соавт. [23] и О.М. Fleury и соавт. [24] сообщается, что продукты распада филагрина — уроганиновая (urocaninic acid, UCA) и пирролидонкарбоновая (pyrrolidone carboxylic acid, PCA) кислоты — в физиологических концентрациях оказывают ингибирующее действие на рост *S. aureus*, т.к. снижают pH рогового слоя, подавляют выработку вирулентных белков *S. aureus*, участвующих в колонизации и иммунном уклонении, а также оказывают специфическое антистафилококковое действие, непосредственно ингибируя поверхностный белок стафилококка (IsdA), который способствует бактериальной адгезии к клеткам и способствует выживанию патогенной флоры. Данные исследования позволили прийти к выводу, что различия в качественном и количественном составе микробиома человека во многом зависят от индивидуальных особенностей выработки филагрина, однако не менее значимым является и обратное влияние *S. aureus* на продукцию филагрина. Различные исследования продемонстрировали, что при обострении АТД дифференцировка филагрина нарушается Th2-цитокинами, такими как интерлейкины (interleukin, IL) 4, 13, 31 и 33 [25–27]. Поляризация Th2, вызванная специфическими для АТД патогенами, была доказана Т. Nakatsuji и соавт. [27], которые продемонстрировали, что *S. aureus* был способен вызывать повышенную экспрессию IL-4, IL-13, IL-22 после проникновения через эпидермис. Следовательно, поскольку нарушения микробиома при АТД способны вызывать дисбаланс Th2, то они косвенно могут снижать выработку филагрина.

Плотное сцепление эпидермальных клеток достигается за счёт плотных контактов, адгезивных контактов и десмосом, формируя физический барьер, препятствующий механическому повреждению кожи, проникновению аллергенов и микроорганизмов [28]. Плотные контакты являются барьером, контролирующим проникновение потен-

циально опасных экзогенных молекул в дерму, а их структура включает в себя нити между соседними кератиноцитами, образованными клаудинами, окклюдинами и белками, образующими «каркас» внутриклеточной зоны — ZO (zonula occludens) -1, -2 и -3 [28]. Плотные контакты являются мишенью для микроорганизмов, проникающих через роговой слой. Деградация их компонентов и связанная с этим повышенная проницаемость кожи способствуют обострению АтД. Исследования пациентов с импетиго (поверхностные формы пиодермий) привели к публикации одного из первых отчётов о влиянии *S. aureus* на функцию плотных контактов [29]. Авторы пришли к выводу, что количество ZO-1 и окклюдина снижалось в инфицированных зонах. Способность *S. aureus* к синтезу экзогенных протеаз, разрушающих корнеодесмосомы, приводит к усилению десквамации поверхностных слоёв эпидермиса, что проявляется ксерозом кожи и нарушением её барьерной функции. Кроме того, золотистый стафилококк с помощью дельта-токсина способствует дегрануляции тучных клеток с последующим высвобождением биологически активных веществ (гистамина, брадикинина и др.), в результате чего происходит усиление зуда, приводящего в итоге к дополнительной травматизации кожи пациента [30].

Особое значение в определении вирулентности золотистого стафилококка имеет его способность формировать биоплёнки [31]. Биоплёнка — это бактериальный комплекс, прикрепленный к поверхности кожи и заключенный во внеклеточный полимерный матрикс (полисахариды, внеклеточная ДНК, белки), который даёт возможность микроорганизмам быть более устойчивыми к антибиотикам и неблагоприятным условиям окружающей среды, а также подавлять распознавание иммунной системой хозяина, что при АтД проявляется стойким нарушением микробиома кожи [32]. Патогенная роль стафилококковых биоплёнок для кожного барьера разнообразна [19, 32]. Во-первых, развивающаяся биоплёнка образует непроницаемый барьер, вызывающий гипоксию и последующий апоптоз кератиноцитов. Во-вторых, биоплёнки, заполняющие дефекты кожного покрова при АтД, инфильтрируют протоки эккринных потовых желёз, что приводит к раздражению нервных окончаний и усилению зуда. Суперантигены золотистого стафилококка, синтезирующиеся в большом количестве в биоплёнках, блокируют активность эндогенного кортизола, снижая его противовоспалительную активность. И, наконец, длительное существование биоплёнок *S. aureus* приводит к персистирующей активации врождённого иммунного ответа. Данные изменения способствуют разрушению эпидермального барьера и ухудшению течения заболевания. Таким образом, можно сделать вывод, что колонизация *S. aureus*

является одновременно и причиной, и следствием аллергического воспаления кожи [19].

Базовая терапия, направленная на нормализацию микробиома кожи при атопическом дерматите

Генетический и иммуноиндуцированный дефект эпидермального барьера создаёт предпосылки для колонизации кожи *S. aureus*, который в свою очередь приводит к вторичному снижению защитных свойств кожи: формированию биоплёнок, дисбалансу микробиома с уменьшением видового разнообразия, снижению экспрессии филлагрина, усилению десквамативных процессов и индуцированию воспалительного процесса. Всё перечисленное является дополнительным стимулом для активизации порочного круга патогенеза АтД и обуславливает частое присоединение вторичной инфекции. В клинической практике данный процесс сопровождается шелушением, появлением чётких границ, трещин, жёлтых и геморрагических корочек, а также усилением зуда и мокнутия на фоне существующей эритемы (рис. 1–3). Именно поэтому при выборе стратегии лечения АтД необходимо учитывать не только врождённые характеристики кожи, но и изменения со стороны микробиома. Критическая роль нарушения микробиома кожи при АтД побуждает к поиску методов лечения, которые могли бы восстановить физиологический состав кожной микрофлоры и таким образом привести к длительной ремиссии заболевания.

На сегодняшний день сложно переоценить роль увлажняющих средств в терапии пациентов с АтД. Доказательства данного факта продемонстрированы в исследованиях японских и филиппинских учёных:



Рис. 1. Больной А., 4 года. Атопический дерматит, эритематозно-сквамозная форма, вторичная инфекция. Признаки вторичного инфицирования: усиление зуда и мокнутия, трещины, геморрагические корочки.

Fig. 1. Patient A., 4 years old. Atopic dermatitis, erythematous-squamous form, secondary infection. Signs of secondary infection: increased itching and weeping, cracks, hemorrhagic crusts.



Рис. 2. Больной Г., 3 года. Атопический дерматит, стадия неполной ремиссии, ксероз кожи. Нуммулярная (микробная) экзема. Признаки вторичного инфицирования: жёлтые корочки на фоне бледно-розовой эритемы с чёткими границами овальной формы.

Fig. 2. Patient G., 3 years old. Atopic dermatitis, stage of incomplete remission, skin xerosis. Nummular (microbial) eczema. Signs of secondary infection: yellow crusts against a background of pale pink erythema with clear oval-shaped borders.

пациентам в течение длительного времени (1–4 мес) было рекомендовано наружно использовать 2 раза в день питательные средства (эмоленты, кокосовое масло, простые мази), при этом определяли бактериальный состав микробиома до терапии и по её завершении. Отмечено, что постоянное применение смягчающих средств снижало уровень колонизации *S. aureus* на поражённой коже у младенцев и взрослых с АтД на 50–78%, что подтверждает предположение об их антимикробных свойствах, т.е. регулярное применение эмолентов само по себе помогает справиться с инфицированием кожи [33]. В 2018 г. M. Glatz и соавт. [34] в своём исследовании также продемонстрировали высокую эффективность ежедневных процедур нанесения эмолентов на кожу пациента с АтД. Учёные отметили высокий уровень колонизации *S. aureus* и снижение количества комменсалов (*Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Gemella spp.*) на коже больных АтД, однако на фоне регулярного использования эмолентов наблюдалось снижение уровня рН кожного покрова, повышение индекса разнообразия Шеннона (отражает видовое разнообразие сообществ микроорганизмов), повышение оценки покрытия, рассчитанной по формуле Чао (экологическая мера общего числа различных бактериальных таксонов) [34].

Согласно консенсусному документу по лечению АтД у взрослых и детей (2018), в качестве базисной терапии необходимо стремиться применять эмоленты «plus», т.е. формулы со смягчающими и увлажняющими свойствами с одновременным противозудным, регенерирующим и противовоспа-



Рис. 3. Больной М., 12 лет. Атопический дерматит, стадия неполной ремиссии, ксероз кожи. Распространённая вторичная инфекция. Признаки вторичного инфицирования: шелушение, усиление зуда.

Fig. 3. Patient M., 12 years old. Atopic dermatitis, stage of incomplete remission, skin xerosis. A common secondary infection. Signs of secondary infection: peeling, increased itching.

лительным действием, способные восстанавливать микробиом кожи [35].

В свете современного понимания значения базовой терапии пациентов с АтД стоит отметить инновационные средства по уходу за кожей больных АтД французского бренда La Roche-Posay линейки Липикар. Бальзам Липикар AP+M относится к эмолентам «plus», который представляет собой липофильный крем, содержащий масло ши, лизат нитчатой бактерии *Vitreoscilla filiformis* (Vf), термальную воду La Roche-Posay и микроресил (microresyl).

Особый интерес в составе эмолента представляет лизат нитчатой бактерии *Vitreoscilla filiformis*, который играет роль пребиотика. Изначально пребиотиками называли неперевариваемые остатки пищи, поступающие в желудочно-кишечный тракт с едой, которые избирательно стимулировали на эпителии кишечника колонизацию определёнными бактериями [36]. В концепции же топической терапии АтД такие вещества поддерживают нормальный состав микробиоты на коже за счёт увеличения числа бактерий-комменсалов. S. Seité и соавт. [37] в двойном слепом рандомизированном исследовании выявили значительное, по сравнению с контрольной группой, снижение индекса SCORAD, уменьшение количества *S. aureus* и увеличение микробного разнообразия кожи у пациентов с АтД через месяц применения эмолента, содержащего пребиотик, изготовленный из выращенной в контролируемой среде непатогенной нитчатой бактерии *Vitreoscilla filiformis*. Результаты этой работы продемонстрировали, что лизат *Vitreoscilla filiformis* способствует снижению контаминации *S. aureus* и нормализует

микробиом, что подтверждается клиническим улучшением течения заболевания.

Другим уникальным компонентом, входящим в состав бальзама, является экстракт натурального происхождения *microgeryl*, полученный из корня японского ландыша. Основной эффект *microgeryl* заключается в подавлении активности формирования биоплёнки *S. aureus*, что делает патоген доступным для факторов естественного иммунитета.

Основу продуктов рассматриваемой линейки составляют физиологические липиды, которые восстанавливают гидролипидный барьер, и термальна вода с нейтральным значением рН, богатая селеном, которая обладает противовоспалительными свойствами, необходимыми для предотвращения развития порочного круга при АТД.

Бальзам способствует снижению уровня колонизации *S. aureus* и формирования биоплёнок, что позволяет использовать средство не только в качестве профилактики обострений, но и как дополнительную терапию при хронических формах АТД с инфицированием, а при регулярном нанесении средства можно предотвратить хронизацию инфекции. Препарат можно считать лидером среди эмолентов «plus» для ухода за атопичной кожей благодаря его уникальному составу, обеспечивающему выраженные противовоспалительный, регенерирующий и антибактериальный эффекты.

Заключение

Целостность эпидермиса, адекватный иммунный ответ и стабильный микробиом кожи — это ключевые факторы поддержания защитной функции кожи. Генетически опосредованный дефект кожного барьера у пациентов с АТД создаёт предпосылки для колонизации эпидермиса *S. aureus*, что приводит к дисбалансу микробиома, персистирующей активности врождённого иммунного ответа и обострению заболевания. Данный факт обуславливает рациональность назначения эмолентов «plus», которые обладают не только смягчающими и увлажняющими свойствами, но и способствуют восстановлению и поддержанию нормального микробиома кожи, повышая тем самым эффективность базисной терапии АТД.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена при поддержке компании L'Oréal.

Funding source. The article was written with the support of the company L'Oréal.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Компания L'Oréal не принимала участие в подготов-

ке материалов публикации, подборе литературных источников, анализе данных, формировании выводов, редактировании и утверждении статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests. L'Oréal did not participate in the preparation of the publication materials, selection of literature sources, data analysis, formation of conclusions, editing and approval of the article.

Вклад авторов. О.Б. Тамразова — концепция статьи, написание текста статьи; Е.А. Глухова — редактирование текста статьи; А.В. Тамразова, Н.Ф. Дубовец — сбор и обработка литературных данных. 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. O.B. Tamrazova — the concept of the article, text writing; E.A. Glukhova — editing, A.V. Tamrazova, N.F. Dubovets — collection and processing of literature data. 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 законных представителей пациентов на публикацию фотографий в Российском аллергологическом журнале.

Consent for publication. Written consent for publication of accompanying images was obtained from patients' legal representatives within the manuscript in Russian Journal of Allergy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Frazier W., Bhardwaj N. Atopic dermatitis: diagnosis and treatment // *Am Fam Physician*. 2020. Vol. 101, N 10. P. 590–598.
2. Bylund S., Kobyletzki L.B., Svalstedt M., Svensson A. Prevalence and incidence of atopic dermatitis: a systematic review // *Acta Derm Venereol*. 2020. Vol. 100, N 12. P. adv00160. doi: 10.2340/00015555-3510
3. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors // *Ann Nutr Metab*. 2015. Vol. 66, Suppl. 1. P. 8–16. doi: 10.1159/000370220
4. Williams H., Stewart A., von Mutius E., et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups. Is eczema really on the increase worldwide? // *J Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 121, N 4. P. 947–954.e15. doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.004
5. De la O-Escamilla N.O., Sidbury R. Atopic dermatitis: update on pathogenesis and therapy // *Pediatr Ann*. 2020. Vol. 49, N 3. P. e140–e146. doi: 10.3928/19382359-20200217-01
6. Brandner J.M. Importance of tight junctions in relation to skin barrier function // *Curr Probl Dermatol*. 2016. Vol. 49. P. 27–37. doi: 10.1159/000441541

7. Sanford J.A., Gallo R.L. Functions of the skin microbiota in health and disease // *Semin Immunol.* 2013. Vol. 25, N 5. P. 370–377. doi: 10.1016/j.smim.2013.09.005
8. Edslev S.M., Agner T., Andersen P.S. Skin microbiome in atopic dermatitis // *Acta Derm Venereol.* 2020. Vol. 100, N 12. P. adv00164. doi: 10.2340/00015555-3514
9. Marchionini A., Hausknecht W. Sauremantel der haut und bakterienabwehr. I. Mitteilung. Die regionare verschiedenheit der wasserstoffionenkonzentration der hautoberfläche // *Klin Wochenschr.* 1938. Vol. 17. P. 663–666.
10. Verdier-Sévrain S., Bonté F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms // *J Cosmet Dermatol.* 2007. Vol. 6, N 2. P. 75–82. doi: 10.1111/j.1473-2165.2007.00300.x
11. Nouwen A.E., Karadavut D., Pasmans S.G., et al. Natural moisturizing factor as a clinical marker in atopic dermatitis // *Allergy.* 2020. Vol. 75, N 1. P. 188–190. doi: 10.1111/all.13942
12. Oh J., Byrd A.L., Derming C., et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome // *Nature.* 2014. Vol. 514, N 7520. P. 59–64. doi: 10.1038/nature13786
13. Clausen M.L., Agner T., Lilje B., et al. Association of disease severity with skin microbiome and filaggrin gene mutations in adult atopic dermatitis // *JAMA Dermatol.* 2018. Vol. 154, N 3. P. 293–300. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5440
14. Oh J., Byrd A.L., Park M.; NISC Comparative Sequencing Program. Temporal stability of the human skin microbiome // *Cell.* 2016. Vol. 165, N 4. P. 854–866. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.008
15. Egawa G., Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy // *Allergol Int.* 2018. Vol. 67, N 1. P. 3–11. doi: 10.1016/j.alit.2017.10.002
16. Blicharz L., Rudnicka L., Czuwara J., et al. The influence of microbiome dysbiosis and bacterial biofilms on epidermal barrier function in atopic dermatitis—an update // *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, N 16. P. 8403. doi: 10.3390/ijms22168403
17. Byrd A.L., Belkaid Y., Segre J.A. The human skin microbiome // *Nat Rev Microbiol.* 2018. Vol. 16, N 3. P. 143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157
18. Leyden J.J., Marples R.R., Kligman A.M. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis // *Br J Dermatol.* 1974. Vol. 90, N 5. P. 525–530. doi: 10.1111/j.1365-2133.1974.tb06447.x
19. Di Domenico E.G., Cavallo I., Capitanio B., et al. Staphylococcus aureus and the cutaneous microbiota biofilms in the pathogenesis of atopic dermatitis // *Microorganisms.* 2019. Vol. 7, N 9. P. 301. doi: 10.3390/microorganisms7090301
20. Totté J.E., van der Feltz W.T., Hennekam M., et al. Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis // *Br J Dermatol.* 2016. Vol. 175, N 4. P. 687–695. doi: 10.1111/bjd.14566
21. Cabanillas B., Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin // *Curr Opin Immunol.* 2016. Vol. 42. P. 1–8. doi: 10.1016/j.coi.2016.05.002
22. Visser M.J., Landeck L., Campbell L.E., et al. Impact of atopic dermatitis and loss-of-function mutations in the filaggrin gene on the development of occupational irritant contact dermatitis // *Br J Dermatol.* 2013. Vol. 168, N 2. P. 326–332. doi: 10.1111/bjd.12083
23. Miajlovic H., Fallon P.G., Irvine A.D., Foster T.J. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by Staphylococcus aureus // *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 126. P. 1184–1190.e3.
24. Fleury O.M., McAleer M.A., Feuillie C., et al. Clumping factor B promotes adherence of Staphylococcus aureus to corneocytes in atopic dermatitis // *Infect Immun.* 2017. Vol. 85, N 6. P. e00994-16. doi: 10.1128/IAI.00994-16
25. Kim B.S., Choi J.K., Jung H.J., et al. Effects of topical application of a recombinant staphylococcal enterotoxin A on DNCB and dust mite extract-induced atopic dermatitis-like lesions in a murine model // *Eur J Dermatol.* 2014. Vol. 24, N 2. P. 186–193. doi: 10.1684/ejd.2014.2302
26. Simon M. Effects of environmental skin stressors on filaggrin degradation products: importance for eczema // *Br J Dermatol.* 2018. Vol. 179, N 3. P. 560–561. doi: 10.1111/bjd.16822
27. Nakatsuji T., Chen T.H., Two A.M., et al. Staphylococcus aureus exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression // *J Invest Dermatol.* 2016. Vol. 136, N 11. P. 2192–2200. doi: 10.1016/j.jid.2016.05.127
28. Brandner J.M., Zorn-Kruppa M., Yoshida T., et al. Epidermal tight junctions in health and disease // *Tissue Barriers.* 2015. Vol. 3, N 1-2. P. e974451. doi: 10.4161/21688370.2014.974451
29. Ohnemus U., Kohrmeyer K., Houdek P., et al. Regulation of epidermal tight-junctions (TJ) during infection with exfoliative toxin-negative Staphylococcus strains // *J Invest Dermatol.* 2008. Vol. 128, N 4. P. 906–916. doi: 10.1038/sj.jid.5701070
30. Nakamura Y., Oscherwitz J., Cease K.B., et al. Staphylococcus δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells // *Nature.* 2013. Vol. 503, N 7476. P. 397–401. doi: 10.1038/nature12655
31. Otto M. Staphylococcal biofilms // *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008. Vol. 322. P. 207–228. doi: 10.1007/978-3-540-75418-3_10
32. Flemming H.C., Wingender J., Szewzyk U., et al. Biofilms: an emergent form of bacterial life // *Nat Rev Microbiol.* 2016. Vol. 14, N 9. P. 563–575. doi: 10.1038/nrmicro.2016.94
33. Verallo-Rowell V.M., Dillague K.M., Syah-Tjundawan B.S. Novel antibacterial and emollient effects of coconut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis // *Dermatitis.* 2008. Vol. 19, N 6. P. 308–315.
34. Glatz M., Jo J.H., Kennedy E.A., et al. Emollient use alters skin barrier and microbes in infants at risk for developing atopic dermatitis // *PLoS One.* 2018. Vol. 13, N 2. P. e0192443. doi: 10.1371/journal.pone.0192443
35. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I [published correction appears in *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019. Vol. 33, N 7. P. 1436] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018. Vol. 32, N 5. P. 657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
36. Gueniche A., Knaudt B., Schuck E., et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study // *Br J Dermatol.* 2008. Vol. 159, N 6. P. 1357–1363. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08836.x
37. Seité S., Zelenkova H., Martin R. Clinical efficacy of emollients in atopic dermatitis patients — relationship with the skin microbiota modification // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017. Vol. 10. P. 25–33. doi: 10.2147/CCID.S121910

REFERENCES

1. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic dermatitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2020;101(10):590–598.
2. Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson A. Prevalence and incidence of atopic dermatitis: a systematic re-

- view. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(12):adv00160. doi: 10.2340/00015555-3510
3. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(Suppl 1):8–16. doi: 10.1159/000370220
 4. Williams H, Stewart A, von Mutius E, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(4):947–954.e15. doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.004
 5. De la O-Escamilla NO, Sidbury R. Atopic dermatitis: update on pathogenesis and therapy. *Pediatr Ann.* 2020;49(3):e140–e146. doi: 10.3928/19382359-20200217-01
 6. Brandner JM. Importance of tight junctions in relation to skin barrier function. *Curr Probl Dermatol.* 2016;49:27–37. doi: 10.1159/000441541
 7. Sanford JA, Gallo RL. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Semin Immunol.* 2013;25(5):370–377. doi: 10.1016/j.smim.2013.09.005
 8. Edslev SM, Agner T, Andersen PS. Skin microbiome in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(12):adv00164. doi: 10.2340/00015555-3514
 9. Marchionini A, Hausknecht W. Sauremantel der haut und bakterienabwehr. I. Mitteilung. Die regionale verschiedenheit der wasserstoffionenkonzentration der hautoberfläche. *Klin Wochenschr.* 1938;17:663–666.
 10. Verdier-Sévrain S, Bonté F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. *J Cosmet Dermatol.* 2007;6(2):75–82. doi: 10.1111/j.1473-2165.2007.00300.x
 11. Nouwen AE, Karadavut D, Pasmans SG, et al. Natural moisturizing factor as a clinical marker in atopic dermatitis. *Allergy.* 2020;75(1):188–190. doi: 10.1111/all.13942
 12. Oh J, Byrd AL, Deming C, et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature.* 2014;514(7520):59–64. doi: 10.1038/nature13786
 13. Clausen ML, Agner T, Lilje B, et al. Association of disease severity with skin microbiome and filaggrin gene mutations in adult atopic dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2018;154(3):293–300. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5440
 14. Oh J, Byrd AL, Park M; NISC Comparative Sequencing Program. Temporal stability of the human skin microbiome. *Cell.* 2016;165(4):854–866. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.008
 15. Egawa G, Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergol Int.* 2018;67(1):3–11. doi: 10.1016/j.alit.2017.10.002
 16. Blicharz L, Rudnicka L, Czuwara J, et al. The influence of microbiome dysbiosis and bacterial biofilms on epidermal barrier function in atopic dermatitis—an update. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8403. doi: 10.3390/ijms22168403
 17. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157
 18. Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1974;90(5):525–530. doi: 10.1111/j.1365-2133.1974.tb06447.x
 19. Di Domenico EG, Cavallo I, Capitanio B, et al. Staphylococcus aureus and the cutaneous microbiota biofilms in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Microorganisms.* 2019;7(9):301. doi: 10.3390/microorganisms7090301
 20. Tótté JE, van der Feltz WT, Hennekam M, et al. Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016;175(4):687–695. doi: 10.1111/bjd.14566
 21. Cabanillas B, Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin. *Curr Opin Immunol.* 2016;42:1–8. doi: 10.1016/j.coi.2016.05.002
 22. Visser MJ, Landeck L, Campbell LE, et al. Impact of atopic dermatitis and loss-of-function mutations in the filaggrin gene on the development of occupational irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol.* 2013;168(2):326–332. doi: 10.1111/bjd.12083
 23. Miajlovic H, Fallon PG, Irvine AD, Foster TJ. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by Staphylococcus aureus. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:1184–1190.e3.
 24. Fleury OM, McAleer MA, Feuillie C, et al. Clumping factor B promotes adherence of Staphylococcus aureus to corneocytes in atopic dermatitis. *Infect Immun.* 2017;85(6):e00994-16. doi: 10.1128/IAI.00994-16
 25. Kim BS, Choi JK, Jung HJ, et al. Effects of topical application of a recombinant staphylococcal enterotoxin A on DNCB and dust mite extract-induced atopic dermatitis-like lesions in a murine model. *Eur J Dermatol.* 2014;24(2):186–193. doi: 10.1684/ejd.2014.2302
 26. Simon M. Effects of environmental skin stressors on filaggrin degradation products: importance for eczema. *Br J Dermatol.* 2018;179(3):560–561. doi: 10.1111/bjd.16822
 27. Nakatsuji T, Chen TH, Two AM, et al. Staphylococcus aureus exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression. *J Invest Dermatol.* 2016;136(11):2192–2200. doi: 10.1016/j.jid.2016.05.127
 28. Brandner JM, Zorn-Kruppa M, Yoshida T, et al. Epidermal tight junctions in health and disease. *Tissue Barriers.* 2015;3(1-2):e974451. doi: 10.4161/21688370.2014.974451
 29. Ohnemus U, Kohrmeyer K, Houdek P, et al. Regulation of epidermal tight-junctions (TJ) during infection with exfoliative toxin-negative Staphylococcus strains. *J Invest Dermatol.* 2008;128(4):906–916. doi: 10.1038/sj.jid.5701070
 30. Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, et al. Staphylococcus δ-toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature.* 2013;503(7476):397–401. doi: 10.1038/nature12655
 31. Otto M. Staphylococcal biofilms. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008;322:207–228. doi: 10.1007/978-3-540-75418-3_10
 32. Flemming HC, Wingender J, Szewzyk U, et al. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(9):563–575. doi: 10.1038/nrmicro.2016.94
 33. Verallo-Rowell VM, Dillague KM, Syah-Tjundawan BS. Novel antibacterial and emollient effects of coconut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis. *Dermatitis.* 2008;19(6):308–315.
 34. Glatz M, Jo JH, Kennedy EA, et al. Emollient use alters skin barrier and microbes in infants at risk for developing atopic dermatitis. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192443. doi: 10.1371/journal.pone.0192443
 35. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I [published correction appears in J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(7):1436]. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
 36. Gueniche A, Knautd B, Schuck E, et al. Effects of non-pathogenic gram-negative bacterium Vitreoscilla filiformis lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1357–1363. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08836.x
 37. Seité S, Zelenkova H, Martin R. Clinical efficacy of emollients in atopic dermatitis patients — relationship with the skin microbiota modification. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:25–33. doi: 10.2147/CCID.S121910

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Тамразова Ольга Борисовна, д.м.н., профессор,
адрес: Россия, 125373, Москва,
ул. Героев Панфиловцев, д. 28;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>;
eLibrary SPIN: 5476-8497;
e-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Соавторы:

Глухова Евгения Александровна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3004-6646>;
eLibrary SPIN: 1563-1190;
e-mail: evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru

Тамразова Анаит Вардановна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4672-697X>;
eLibrary SPIN: 1563-1190;
e-mail: anaittamrazova@gmail.com

Дубовец Наталия Федоровна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-4797>;
eLibrary SPIN: 3677-5969; e-mail: skorpionka_n@mail.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Olga B. Tamrazova, MD, Dr. Sci. (Med), Professor;
address: 28, Geroev Panfilovcev street,
Moscow, 125373, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>;
eLibrary SPIN: 5476-8497;
e-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Co-authors:

Evgeniya A. Glukhova, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3004-6646>;
eLibrary SPIN: 1563-1190;
e-mail: evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru

Anait V. Tamrazova, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4672-697X>;
eLibrary SPIN: 1563-1190;
e-mail: anaittamrazova@gmail.com

Nataliya F. Dubovets, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-4797>;
eLibrary SPIN: 3677-5969; e-mail: skorpionka_n@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1491>

Активное формирование толерантности при аллергии на белки коровьего молока

А.А. Галимова¹, С.С. Вязанкина¹, С.Г. Макарова^{1,2}, О.А. Ерешко¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Пищевая аллергия — это потенциально опасное для жизни состояние, при котором нет одобренных патогенетических методов лечения, кроме элиминации причинного аллергена и купирования острых аллергических состояний. IgE-опосредованная форма пищевой аллергии остаётся серьёзной проблемой во всём мире. Её распространённость неуклонно растёт и является тяжёлым психосоциальным и экономическим бременем для пациентов и их семей. Коровье молоко и продукты на его основе являются важными компонентами рациона ребёнка, которые вводятся в питание детей первого года жизни, однако могут являться причиной аллергических реакций. Традиционное ведение детей с аллергией к белкам коровьего молока заключается в назначении элиминационной безмолочной диеты, и значительная часть пациентов формирует толерантность к молочным белкам к возрасту 5 лет. Однако при персистирующих формах аллергии к белкам коровьего молока ставится вопрос о необходимости «активной» тактики ведения пациентов с целью формирования толерантности. Оральная иммунотерапия — многообещающий подход к лечению пищевой аллергии, основанный на поэтапном увеличении принимаемого продукта до достижения поддерживающей дозы, по аналогии со стандартизированной иммунотерапией к респираторным аллергенам. Каждый этап оральной иммунотерапии следует рассматривать как персонализированную терапию.

Настоящий обзор содержит анализ имеющихся исследований эффективности оральной иммунотерапии в лечении аллергии к белкам коровьего молока.

Ключевые слова: пищевая аллергия; аллергия к белкам коровьего молока; иммунотерапия пищевыми аллергенами; аллергениммуноотерапия; оральная иммунотерапия

Для цитирования: Галимова А.А., Вязанкина С.С., Макарова С.Г., Ерешко О.А. Активное формирование толерантности при аллергии на белки коровьего молока // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 4. С. 116–125. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1491>

Active tolerance development in allergy to cow-based milk proteins

A.A. Galimova¹, S.S. Vyazankina¹, S.G. Makarova^{1,2}, O.A. Ereshko¹

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Food allergy is a potentially life-threatening condition without approved pathogenetic treatments other than eliminating the causal allergen and relief of acute allergic conditions. Immunoglobulin G-mediated form of food allergy remains a serious and growing problem worldwide. Its prevalence is steadily increasing and is a severe psychosocial and economic burden for patients and their families. Cow-based milk and products are important components of a child's diet, which are introduced at their first year of life, which can cause allergic reactions. The traditional management of children with cow-based milk allergy includes eliminating the dairy-free diet, and a significant number of patients form milk protein tolerance by the age of 5 years. However, with persistent forms of allergy to cow-based milk proteins, the need for “active” tactics of patient management to form tolerance arises. Oral immunotherapy is a promising approach to food allergy treatments based on a gradually increased allergen by analogy with standardized immunotherapy for respiratory allergens until reaching a maintenance dose. Each stage of oral immunotherapy should be considered as a personalized therapy.

This review contains an analysis of available studies on the effectiveness of oral immunotherapy in the treatment of cow-based milk protein allergy.

Keywords: food allergy; cow-based milk protein allergy; allergen-specific immunotherapy; oral immunotherapy

For citation: Galimova AA, Vyazankina SS, Makarova SG, Ereshko OA. Active tolerance development in allergy to cow-based milk proteins. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(4):116–125. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1491>

Статья поступила 11.10.2021
Received: 11.10.2021

Принята к печати 19.12.2021
Accepted: 19.12.2021

Опубликована 24.12.2021
Published: 24.12.2021

Введение

Аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ) — распространённое заболевание, встречающееся у детей преимущественно раннего возраста [1, 2] с предполагаемой частотой в развитых странах от 0,5 до 3% в возрасте 1 года [1, 3–6]. АБКМ может проявляться серьёзными гастроинтестинальными, кожными и даже дыхательными симптомами [7]. У детей до 1 года, по данным Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), частота аллергии на белки коровьего молока (БКМ) на момент опроса (self-reported point prevalence) составляла 4,2%, у детей 2–5 лет — 3,75%, при этом аллерген-специфические иммуноглобулины E (allergen-specific immunoglobulins E, asIgE) к этому белку выявлялись в 1,6 и 6,8% случаев соответственно [8].

По данным исследования EuroPrevall [9], частота подтверждённой АБКМ в популяции европейских детей ($n=12\,049$) составила 0,59% в первые два года жизни, при этом 0,5–1,5% младенцев находились на естественном и 2–5% — на искусственном вскармливании.

IgE-опосредованная форма пищевой аллергии (ПА) — потенциально опасное для жизни состояние, оказывающее негативное влияние на качество жизни пациента. При IgE-опосредованной форме ПА симптомы обычно появляются в течение нескольких минут или часов после употребления в пищу аллергена. Кожные реакции, включая крапивницу, ангионевротический отёк и эритему, являются наиболее частыми клиническими симптомами IgE-опосредованной аллергии на пищевые белки. К типичным, хотя и не частым респираторным симптомам относят ринорею и бронхоспазм. Признаки и симптомы ПА, связанные с желудочно-кишечным трактом, включают тошноту, рвоту, боль в животе и диарею. Самой тяжёлой реакцией считается анафилаксия, которая развивается быстро и может привести к фатальному исходу [8]. Учитывая полученные данные пилотного исследования по результатам валидированного опросника (FLIP), очевидно, что качество жизни в таких семьях снижается за счёт ограничения рациона и ухудшения качества питания ребёнка [10]. Русскоязычная

версия опросника включает 18 вопросов, которые разделены на три группы: питание; эмоции и здоровье; повседневная жизнь. Для оценки результатов использовалась психометрическая шкала, с градацией баллов от 7 до 0, где 7 баллов — максимальное влияние заболевания на жизнь членов семьи больного ребёнка, а 0 баллов — отсутствие какого-либо негативного влияния.

Успех лечения детей с АБКМ во многом зависит от ранней диагностики и своевременного назначения адекватной терапии.

Формирование толерантности к белкам коровьего молока

В детском возрасте естественное развитие толерантности к БКМ — явление частое, однако позитивный прогноз зависит от формы ПА и исходных титров asIgE. Существует тенденция к сохранению клинических проявлений ПА и в старшем возрасте, что не только ограничивает рацион питания пациентов, но и ведёт к хронизации патологического процесса [11], обуславливая тем самым низкое качество жизни больных и их семей, связанное с развитием разных уровней тревожности и социальных ограничений [12]. Ранее считалось, что формирование толерантности происходит более чем у 80% детей с АБКМ в возрасте 3–5 лет [2, 7, 9], но с учётом последних данных, формирование толерантности может наступать в более поздние сроки [8, 11, 13].

Нами проведено пятилетнее наблюдение за детьми с АБКМ [14] с целью изучения факторов формирования толерантности к БКМ, включающей как IgE, так и не-IgE-опосредованную форму ПА. Выявлено, что длительное персистирование аллергии более характерно для IgE-опосредованных форм заболевания. Это может быть связано с наличием у детей хронической алергопатологии, нарушением нутритивного статуса и отсутствием снижения уровня asIgE к молочным белкам. Так, к концу первого года жизни толерантность к БКМ сформировалась у 27,5% всей наблюдаемой группы, к концу второго года жизни — ещё у 22,8%. К пяти годам полная переносимость молочных продуктов была выявлена в 63,3% случаев. Результаты нашего

наблюдения свидетельствуют о том, что вероятность формирования естественной толерантности у детей, которые не переносят молочный белок к двухлетнему возрасту, значительно снижается в будущем [14], что согласуется с данными других исследований [9, 11, 15, 16].

В настоящее время наиболее эффективным и широко используемым подходом к лечению ПА является использование элиминационной диеты, длительность которой определяется в зависимости от выраженности клинических проявлений и результатов обследования ребёнка. Согласно современным рекомендациям, соблюдать элиминационную диету необходимо не менее 6 мес при лёгких и среднетяжёлых реакциях ПА [8, 17].

Детям, находящимся на искусственном вскармливании, при необходимости соблюдения безмолочной диеты назначаются лечебные смеси, при этом формулы на основе глубокого гидролиза и аминокислот, несмотря на их высокую пищевую ценность и широкое применение в качестве заменителя молока у детей с АБКМ [18, 19], могут ограничивать выбор родителей из-за высокой стоимости и специфических вкусовых качеств.

Помимо формирования толерантности в результате соблюдения элиминационной диеты, переносимость пищевых белков при IgE-опосредованной форме ПА может достигаться в результате проведения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) пищевым белком [20]. По сообщениям ЕААСИ, такой подход может увеличить переносимый ребёнком объём пищи, облегчить аллергические симптомы и снизить риск потенциально опасных для жизни аллергических реакций [20]. Так, в 2020 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) был одобрен продукт для проведения АСИТ при аллергии к арахису.

В настоящее время продолжаются исследования стратегии АСИТ у пациентов с ПА в целом и АБКМ в частности.

Перспективные стратегии лечения аллергии к белкам коровьего молока

Для снижения риска аллергических реакций у детей, не сформировавших естественную толерантность к БКМ, были разработаны новые стратегии контролируемого перорального воздействия БКМ в качестве иммунотерапии при установленной ПА [20, 21]. На основании результатов немасштабных контролируемых и неконтролируемых исследований, представленных в таблице, иммунотерапия пищевыми продуктами рассматривается как перспективный подход для лечения пациентов с ПА [20, 21]. Данный метод следует тем же принципам, что и иммунотерапия при симптомах сезонного и круглогодичного аллергического ринита.

Оральная иммунотерапия (ОИТ) исследуется в качестве альтернативной тактики ведения детей раннего возраста с АБКМ, и её эффективность была подтверждена несколькими исследованиями [29, 37–39].

Считается, что раннее начало терапии может иметь преимущество в снижении возможных рисков, связанных с нарушением пищевого поведения, а также в улучшении качества жизни семей путём снижения беспокойства родителей по поводу тяжёлых клинических реакций, связанных со случайным попаданием аллергена с пищей [29].

Протоколы ОИТ для пациентов с АБКМ не стандартизированы и к настоящему времени не рекомендованы для широкой клинической практики. Действующие протоколы ОИТ состоят из 3 этапов: начальная фаза повышения дозы (приём небольшого количества молока ниже порогового значения и повышение уровня дозы в течение первых нескольких дней), фаза набора дозы и фаза поддержания. В настоящее время идёт подробное изучение механизмов воздействия ОИТ при персистирующей форме АБКМ у детей с раннего возраста [29]. Описано несколько происходящих при ОИТ иммунологических изменений, в частности подавление реактивности тучных клеток и базофилов [40], снижение соотношения Т-хелперов (Th2/Th1), увеличение образования регуляторных Т-клеток (FOXP3+) с выработкой интерлейкина-10 антигенпрезентирующими клетками и активацией иммунных клеток, которые вместе с трансформирующим фактором роста-бета (TGF- β) индуцируют продукцию IgG4 и IgA [41]. Предполагается, что asIgG4 к пищевым белкам во время ОИТ может оказывать антигеннейтрализующий эффект и снижать чувствительность базофилов и тучных клеток с подавлением продукции asIgE. Отмечается также своего рода конкуренция между аллергенспецифическими антителами IgG4, IgA и IgE за связывание с аллергеном, что приводит к снижению количества и разнообразия IgE [42, 43].

В исследовании А. Martorell-Calatayud и соавт. [25] было установлено, что пероральная десенсибилизация эффективна у значительного числа двухлетних детей с АБКМ. После однолетнего периода наблюдения 90% детей (27 из 30) в группе иммунотерапии стали полностью толерантными, тогда как в контрольной группе, которая продолжала соблюдение безмолочной диеты, только 23% участников достигли толерантности. Однако у 80% детей группы ОИТ ($n=30$) отмечались некоторые аллергические реакции, и одному пациенту потребовался адреналин. Наиболее частыми проявлениями были крапивница, ангионевротический отёк с последующим кашлем. Оральная десенсибилизация оказалась эффективной в качестве альтернативы элиминационной диете при лечении двухлетних детей с АБКМ [25].

Таблица. Обзор литературы по эффективности оральной иммунотерапии при аллергии к белкам коровьего молока
Table. Literature review on the effectiveness of oral immunotherapy in allergy to cow's milk

Автор, год	Тип молока	Популяция, <i>n</i>	Возраст, лет	Тяжёлые реакции	Толерантность	АИТ
Goldberg и соавт., 2015 [22]	Кипячёное молоко	14	6–16	-	21% (1,3 г. БКМ)	ОИТ
Takahashi и соавт., 2016 [23]	Молоко, подогретое в микроволновой печи	31	5–17	-	45,2% (200 мл)	ОИТ
Rajno и соавт., 2010 [24]	Свежее молоко	15	4–10	2 пациента развили тяжёлую реакцию	67% (200 мл)	ОИТ
Martorell-Calatayud и соавт., 2011 [25]	Свежее молоко	30	2–3	1 пациент использовал инъекцию адреналина	90% (200 мл)	ОИТ
Mota и соавт., 2018 [26]	Свежее молоко	42	2–18	-	92% (200 мл)	ОИТ
De Schryver и соавт., 2019 [27]	Свежее молоко	41	6–18	15,8% (в 2 случаях наблюдалась тяжёлая анафилаксия)	73,2% (200 мл)	ОИТ
Skripak и соавт., 2008 [28]	Свежее молоко	13	6–17	4 пациента использовали адреналин	36% (>150 мл)	ОИТ
Berti и соавт., 2019 [29]	Свежее молоко	73	3–11	Ни одному младенцу не требовалась инъекция адреналина	97% (150 мл)	ОИТ
Calvo и соавт., 2021 [30]	Молочная смесь	335	<1	1,3%	98% (150–200 мл молочной смеси)	ОИТ
Wood и соавт., 2016 [31]	Свежее молоко	28	7–17	3 пациента использовали инъекцию адреналина	81,8% (60 мл)	ОИТ + омализумаб
Martorell-Calatayud и соавт., 2016 [32]	Свежее молоко	5	3–11	У 3 пациентов наблюдалась анафилаксия после прекращения приёма омализумаба	100% (200 мл)	ОИТ + омализумаб
Ibáñez-Sandín и соавт., 2021 [33]	Свежее молоко	58	6,3–13,2	У 36,4% пациентов, которые прекратили приём омализумаба, наблюдалась анафилаксия	83,0% (180 мл)	ОИТ + омализумаб
Nowak-Węgrzyn и соавт., 2008 [34]	Кипячёное молоко	100	2,1–17,3	Отсутствовали	9% (240 мл)	ОИТ
Gruzelle и соавт., 2020 [35]	Кипячёное молоко	64	2–16	6 пациентов страдали от обострений астмы (1 пациент использовал 2 инъекции адреналина)	42,2% (254 мл)	ОИТ
Keet и соавт., 2012 [36]	0,2 мл (СЛИТ) и 30 или 60 мл (ОИТ)	30	6–17	Адреналин использовался в 2 случаях СЛИТ и в 4 случаях ОИТ	10% (СЛИТ) и 70% (ОИТ)	СЛИТ + ОИТ

Примечание. ОИТ — оральная иммунотерапия; СЛИТ — сублингвальная иммунотерапия.

Note. ОИТ — oral immunotherapy; СЛИТ — sublingual immunotherapy.

Однако на сегодня ОИТ молочными белками — это только экспериментальный, но многообещающий метод, при котором лечение АБКМ начинается с небольшого количества аллергена, с постепенным увеличением дозы с целью обучения иммунной системы и повышения порога чувствительности к пищевому белку [13, 44].

В 2010 г. G.V. Rajno и соавт. [24] сообщили о результатах рандомизированного простого слепого контролируемого исследования ОИТ с еженедельным режимом повышения дозы аллергена. Полная толерантность к БКМ (200 мл) была достигнута у 10/15 пациентов, частичная — у 1. Два пациента прекратили иммунотерапию из-за развития тяжёлых реакций, в то время как в контрольной группе чувствительность к БКМ осталась неизменной. Значительное повышение уровня sIgG4 было обнаружено только в активной группе [24]. Исследователи пришли к выводу, что еженедельный протокол с повышением дозировки БКМ был эффективным и достаточно безопасным [20].

В течение последних трёх лет наблюдается долгосрочная эффективность и относительная безопасность проводимой ОИТ в реальной жизни. Так, M. Alves-Correia и соавт. [45] в ходе девятилетнего наблюдения за 4 детьми с тяжёлой (при наличии анафилактической реакции) и длительной IgE-опосредованной АБКМ показали, что ОИТ обеспечивает клиническую толерантность на протяжении 9 лет после завершения терапии, что подтверждается как клиническим, так и иммунным профилем. Проведённое лечение позволяет соблюдать диету без ограничений, что сопряжено с повышением качества жизни пациентов с АБКМ и членов их семей.

Результаты восьмилетнего исследования показали хорошую приверженность протоколу терапии и 93%-ную эффективность, однако у 45% наблюдавшихся пациентов иногда возникали аллергические реакции от лёгкой до умеренной степени тяжести, у 2% — тяжёлые системные реакции, вызванные физической нагрузкой. Пациенты, которые прекратили лечение по протоколу и прервали приём БКМ, утратили клиническую переносимость при небольших количествах аллергена. Вполне вероятно, что эффективность ОИТ сохраняется при условии регулярного потребления БКМ [26].

Несмотря на общую безопасность ОИТ, исследование, посвящённое неблагоприятным эффектам во время проведения ОИТ молоком, выявило нетяжёлые аллергические реакции, контролируемые в домашних условиях, однако также имели место анафилактические реакции, в частности у детей с более высоким уровнем asIgE антител к α -лактальбумину (15,7 кЕ/л) и казеину (143,0 кЕ/л); отношение шансов (95% ДИ) 1,11 (1,01; 1,22) и 1,01 (1,0; 1,03) соответственно [27]. Существует мнение, что для снижения нежелатель-

ных реакций в период проведения ОИТ необходимо ограничение физической активности после потребления аллергенов [46].

В последнее время было разработано несколько подходов для снижения частоты возникновения побочных реакций при проведении ОИТ. Например, в работе Y. Miura и соавт. [47] отмечены эффективность и безопасность, а также иммунологические изменения на фоне длительного фиксированного приёма низкой дозы аллергена при проведении ОИТ у детей с тяжёлой АБКМ. Продолжение приёма БКМ в дозе 3 мл в течение 3 лет позволило детям с тяжёлой АБКМ в дальнейшем потреблять 25 мл молока, что было намного выше поддерживающей дозы [47]. С этой целью также проводилось одновременное лечение моноклональными антителами — омализумабом, что позволило ускорить фазу наращивания дозы и снизить частоту и тяжесть побочных реакций у детей с АБКМ [31, 33, 48].

В небольшом числе исследований описаны эффекты сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) для лечения детей с АБКМ. Так, 8 детей с АБКМ в исследовании D. de Boissieu и C. Dupont [49] получали в течение 6 мес молоко согласно схеме протокола. Увеличение пороговой дозы при проведении провокационной пробы показали 6 детей, завершивших исследование. С.А. Keet и соавт. [36] в своей работе сравнили протоколы СЛИТ и ОИТ, а также комбинированного лечения СЛИТ/ОИТ у 30 детей с АБКМ. Несмотря на то, что ОИТ индуцировала более тяжёлые побочные реакции, она была более эффективна для десенсибилизации к БКМ, чем СЛИТ. Исследования демонстрируют, что ОИТ и СЛИТ снизили продукцию цитокинов Th2 во время терапии [50].

Эпикутанная иммунотерапия для лечения ПА была изучена как альтернативный вариант АСИТ [51]. Лечение хорошо переносилось, побочные эффекты чаще всего проявлялись местными кожными реакциями, а частота развития системной анафилаксии отсутствовала, тем не менее статистически значимого улучшения переносимости кумулятивной накопленной дозы между группами плацебо и активного лечения не наблюдалось. Следует также учитывать, что эпикутанная иммунотерапия не индуцирует соответствующую аллергенспецифическую продукцию IgG, что важно для успеха АСИТ [52].

Заключение

Дети с АБКМ часто сталкиваются с трудностями в питании, имеют высокие риски развития тяжёлых и опасных для жизни аллергических реакций.

Стандартизованные протоколы ОИТ при АБКМ ещё не созданы, поэтому возникает необходимость в безопасных и эффективных методах диагностики, лечения и профилактики. Основываясь на деталь-

ном знании источников вызывающих заболевание аллергенов, уже очевидны новые возможности использования АИТ.

Иммунотерапия пищевыми аллергенами — это новый вариант лечения детей с ПА и захватывающая область исследований, в которой уже продемонстрированы обнадеживающие результаты.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и написании 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.А. Галимова, О.А. Ерешко — подготовка материала для статьи и написание текста; С.С. Вязанкина — подготовка материала для статьи; С.Г. Макарова — подготовка и написание текста статьи, редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. A.A. Galimova, O.A. Ereshko — preparation and writing of the article text; S.S. Vyazankina — preparation of material for the article; S.G. Makarova — preparation and writing of article text, article 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

- Savage J., Johns C.B. Food allergy: epidemiology and natural history // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015. Vol. 35, N 1. P. 45–59. doi: 10.1016/j.iac.2014.09.004
- Venter C., Arshad S.H. Epidemiology of food allergy // *Pediatr Clin N Am.* 2011. Vol. 58, N 2. P. 327–349. doi: 10.1016/j.pcl.2011.02.011
- Lifschitz C., Szajewska H. Cow's milk allergy: Evidence-based diagnosis and management for the practitioner // *Eur J Pediatr.* 2015. Vol. 174, N 2. P. 141–150. doi: 10.1007/s00431-014-2422-3
- Dunlop J.H., Keet C.A. Epidemiology of food allergy // *Immunol Allergy Clin N Am.* 2018. Vol. 38, N 1. P. 13–25. doi: 10.1016/j.iac.2017.09.002
- Kattan J.D., Cocco R.R., Jarvinen K.M. Milk and soy allergy // *Pediatr Clin N Am.* 2011. Vol. 58, N 2. P. 407–426. doi: 10.1016/j.pcl.2011.02.005
- Boyce J.A., Assa'a A., Burks A.W., et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Summary of the NIAID-sponsored expert panel report // *Nutrition.* 2011. Vol. 27, N 2. P. 253–267. doi: 10.1016/j.nut.2010.12.001
- Linhart, B., Freidl, R., Elisyutina, O., et al. Molecular approaches for diagnosis, therapy and prevention of cow's milk allergy // *Nutrients.* 2019. Vol. 11, N 7. P. 1492. doi: 10.3390/nu11071492
- Muraro A., Roberts G., Worm M., et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // *Allergy.* 2014. Vol. 69, N 8. P. 1026–1045. doi: 10.1111/all.12437
- Schoemaker A.A., Sprickelman A.B., Grimshaw K.E., et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children — EuroPrevall birth cohort // *Allergy.* 2015. Vol. 70, N 8. P. 963–972. doi: 10.1111/all.12630
- Петровская М.И., Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Винярская И.В. Пилотное исследование по разработке русскоязычной версии опросника по качеству жизни семьи ребенка с пищевой аллергией FLIP. Сборник материалов XIX конгресса педиатров России // *Вопросы современной педиатрии.* 2016. Т. 15, № 5. С. 218.
- Skripak J.M., Matsui E.C., Mudd K., Wood R.A. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy // *J Allergy Clin Immunol.* 2007. Vol. 120, N 5. P. 1172–1177. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.023
- Moen O.L., Opheim E., Trollvik A. Parents experiences raising a child with food allergy; a qualitative review // *J Pediatr Nurs.* 2019. Vol. 46. P. e52–63. doi: 10.1016/j.pedn.2019.02.036
- Wood R.A. Oral Immunotherapy for Food Allergy // *Investig Allergol Clin Immunol.* 2017. Vol. 27, N 3. P. 151–159. doi: 10.18176/jiaci.0143
- Макарова С.Г., Галимова А.А., Фисенко А.П., и др. Маркеры персистенции аллергии к белкам коровьего молока: результаты 5-летнего наблюдения // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2020. Vol. 99, N 2. P. 88–95. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-88-95
- Elizur A., Rajuan N., Goldberg M.R., et al. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy // *J Pediatr.* 2012. Vol. 161, N 3. P. 482–487. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.028
- Kim M., Lee J.Y., Yang H.K., et al. The natural course of immediate-type cow's milk and egg allergies in children // *Int Arch Allergy Immunol.* 2020. Vol. 181, N 2. P. 103–110. doi: 10.1159/000503749
- Клинические рекомендации. Пищевая аллергия [интернет]. 2018. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%BF%D0%B8%D1%89%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D1%8F-%D0%B0%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%B3%D0%B8%D1%8F-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D1%84-2018/16544>. Дата обращения: 15.12.2021.

18. Meyer R., Groetch M., Venter C. When should infants with cow's milk protein allergy use an amino acid formula? A practical guide // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018. Vol. 6, N 2. P. 383–399. doi: 10.1016/j.jaip.2017.09.003
19. Dipasquale V., Serra G., Corsello G., Romano C. Standard and specialized infant formulas in Europe: making, marketing, and health outcomes // *Nutr Clin Pract*. 2020. Vol. 35, N 2. P. 273–281. doi: 10.1002/ncp.10261
20. Pajno G.B., Fernandez-Rivas M., Arasi S., et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 4. P. 799–815. doi: 10.1111/all.13319
21. Martorell-Calatayud A., Alonso E., Echeverría L., et al. Expert panel selected from members of the Spanish Societies of Pediatric Allergology, Asthma and Clinical Immunology (SEICAP) and Allergology and Clinical Immunology (SEAIC). Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Immunotherapy egg and milk Spanish guide (items guide). Part I: Cow milk and egg oral immunotherapy: Introduction, methodology, rationale, current state, indications contraindications and oral immunotherapy build-up phase // *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017. Vol. 45, N 4. P. 393–404. doi: 10.1016/j.aller.2017.05.001
22. Goldberg M.R., Nachshon L., Appel M.Y., et al. Efficacy of baked milk oral immunotherapy in baked milk-reactive allergic patients // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 136, N 6. P. 1601–1606. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.040
23. Takahashi M., Taniuchi S., Soejima K., et al. Two-weeks-sustained unresponsiveness by oral immunotherapy using microwave heated cow's milk for children with cow's milk allergy // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016. Vol. 12, N 1. P. 44. doi: 10.1186/s13223-016-0150-0
24. Pajno G.B., Caminiti L., Ruggeri P., et al. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010. Vol. 105, N 5. P. 376–381. doi: 10.1016/j.anai.2010.03.015
25. Martorell-Calatayud A., De la Hoz B., Ibáñez M.D., et al. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy // *Clin Exp Allergy*. 2011. Vol. 41, N 9. P. 1297–1304. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03749
26. Mota I., Piedade S., Gaspar Â., et al. Cow's milk oral immunotherapy in real life: 8-year long-term follow-up study // *Asia Pac Allergy*. 2018. Vol. 8, N 3. P. e28. doi: 10.5415/apallergy.2018.8.e28
27. De Schryver S., Mazer B., Clarke A.E., et al. Adverse events in oral immunotherapy for the desensitization of cow's milk allergy in children: a randomized controlled trial // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019. Vol. 7, N 6. P. 1912–1919. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.007
28. Skripak J.M., Nash S.D., Rowley H., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy // *J Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 122, N 6. P. 1154–1160. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.030
29. Berti I., Badina L., Cozzi G., et al. Early oral immunotherapy in infants with cow's milk protein allergy // *Pediatr Allergy Immunol*. 2019. Vol. 30, N 5. P. 572–574. doi: 10.1111/pai.13057
30. Calvo J.B., Adell C.M., Abadía G.I., et al. As soon as possible in IgE-cow's milk allergy immunotherapy // *Eur J Pediatrics*. 2021. Vol. 180, N 1. P. 291–294. doi: 10.1007/s00431-020-03731-3
31. Wood R.A., Kim J.S., Lindblad R., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137, N 4. P. 1103–1110.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.005
32. Martorell-Calatayud C., Michavila-Gómez A., Martorell-Aragónés A., et al. Anti-IgE-assisted desensitization to egg and cow's milk in patients refractory to conventional oral immunotherapy // *Pediatric Allergy Immunol*. 2016. Vol. 27, N 5. P. 544–546. doi: 10.1111/pai.12567
33. Ibáñez-Sandín M.D., Escudero C., Cándón Morillo R., et al. Oral immunotherapy in severe cow's milk allergic patients treated with omalizumab: real life survey from a Spanish registry // *Pediatric Allergy Immunol*. 2021. Vol. 32, N 6. P. 1287–1295. doi: 10.1111/pai.13517
34. Nowak-Węgrzyn A., Bloom K.A., Sicherer S.H., et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy // *J Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 122, N 2. P. 342–347.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2008.05.043
35. Gruzelle V., Juchet A., Martin-Blondel A., et al. Benefits of baked milk oral immunotherapy in French children with cow's milk allergy // *J Pediatr Allergy Immunol*. 2020. Vol. 31, N 4. P. 364–370. doi: 10.1111/pai.13216
36. Keet C.A., Frischmeyer-Guerrero P.A., Thyagarajan A., et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 129, N 2. P. 448–455.e1-5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.023
37. Yanagida N., Sato S., Ebisawa M. Clinical aspects of oral immunotherapy for the treatment of allergies // *Semin Immunol*. 2017. Vol. 30. P. 45–51. doi: 10.1016/j.smim.2017.07.008
38. Suárez-Fariñas M., Suprun M., Chang, H.L., et al. Predicting development of sustained unresponsiveness to milk oral immunotherapy using epitope-specific antibody binding profiles // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 143, N 3. P. 1038–1046. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.028
39. Kauppi T.K., Paasilta M., Kukkonen A.K., et al. Outcome of oral immunotherapy for persistent cow's milk allergy from 11 years of experience in Finland // *Pediatr Allergy Immunol*. 2019. Vol. 30, N 3. P. 356–362. doi: 10.1111/pai.13025
40. Barshow S.M., Kulis M.D., Burks A.W., Kim E.H. Mechanisms of oral immunotherapy // *Clin Exp Allergy*. 2021. Vol. 51, N 4. P. 527–535. doi: 10.1111/cea.13824
41. Freeland D.M., Manohar M., Andorf S., et al. Oral immunotherapy for food allergy // *Semin Immunol*. 2017. Vol. 30. P. 36–44. doi: 10.1016/j.smim.2017.08.008
42. Vickery B.P., Lin J., Kulis M., et al. Peanut oral immunotherapy modifies IgE and IgG4 responses to major peanut allergens // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 131, N 1. P. 128–134.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.048
43. Shreffler W.G., Wanich N., Moloney M., et al. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. Vol. 123, N 1. P. 43–52.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.051
44. Martinolli F., Carraro S., Berardi M., et al. Immunotherapy for food allergies in children // *Curr Pharm Des*. 2014. Vol. 20, N 6. P. 906–923. doi: 10.2174/13816128113199990053

45. Alves-Correia M., Gaspar Â., Borrego L.M., et al. Successful oral desensitization in children with cow's milk anaphylaxis: Clinical and laboratory evaluation up to nine-years follow-up // *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019. Vol. 47, N 2. P. 133–140. doi: 10.1016/j.aller.2018.07.007
46. Horino S., Satou T., Nihei M., Miura K. Provocation tests of food and exercise after oral immunotherapy. (In Japanese) // *Arerugi*. 2019. Vol. 68, N 10. P. 1206–1212. doi: 10.15036/arerugi.68.1206
47. Miura Y., Nagakura K.I., Nishino M., et al. Long-term follow-up of fixed low-dose oral immunotherapy for children with severe cow's milk allergy // *Pediatr Allergy Immunol*. 2021. Vol. 32, N 4. P. 734–741. doi: 10.1111/pai.13442
48. Takahashi M., Soejima K., Taniuchi S., et al. Oral immunotherapy combined with omalizumab for high-risk cow's milk allergy: a randomized controlled trial // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7, N 1. P. 17453. doi: 10.1038/s41598-017-16730-6
49. De Boissieu D., Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report // *Allergy*. 2006. Vol. 61, N 10. P. 1238–1239. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01196.x
50. Hardy L.C., Smeekens J.M., Kulis M.D. Biomarkers in food allergy immunotherapy // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019. Vol. 19, N 12. P. 61. doi: 10.1007/s11882-019-0894-y
51. Lanser B.J., Leung D.Y. The current state of epicutaneous immunotherapy for food allergy: a comprehensive review // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018. Vol. 55, N 2. P. 153–161. doi: 10.1007/s12016-017-8650-3
52. Campana R., Moritz K., Neubauer A., et al. Epicutaneous allergen application preferentially boosts specific T cell responses in sensitized patients // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7, N 1. P. 11657. doi: 10.1038/s41598-017-10278-1
9. Schoemaker AA, Sprikkelman AB, Grimshaw KE, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children — EuroPrevall birth cohort. *Allergy*. 2015;70(8):963–972. doi: 10.1111/all.12630
10. Petrovskaya MI, Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Vinyarskaya IV. A pilot study on the development of a Russian-language version of the questionnaire on the quality of life of the family of a child with food allergy “FLIP”. Collection of materials of the XIX Congress of Pediatricians of Russia. *Current Pediatrics*. 2016;15(S):218. (In Russ).
11. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1172–1177. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.023
12. Moen OL, Opheim E, Trollvik A. Parents experiences raising a child with food allergy; a qualitative review. *J Pediatr Nurs*. 2019;46:e52–63. doi: 10.1016/j.pedn.2019.02.036
13. Wood RA. Oral Immunotherapy for Food Allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2017;27(3):151–159. doi: 10.18176/jiaci.0143
14. Makarova SG, Galimova AA, Fisenko AP, et al. Markers of persistence of allergy to cow's milk proteins: results of 5-year follow-up. *Pediatrics. J Named After G.N. Speransky*. 2020;99(2):88–95. (In Russ). doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-88-95
15. Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, et al. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr*. 2012;161(3):482–487. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.028
16. Kim M, Lee JY, Yang HK, et al. The natural course of immediate-type cow's milk and egg allergies in children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(2):103–110. doi: 10.1159/000503749
17. Clinical recommendations. Food allergy [Internet]. 2018. (In Russ). Available from: <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%BF%D0%B8%D1%89%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D1%8F-%D0%B0%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%B3%D0%B8%D1%8F-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D1%84-2018/16544>. Accessed: 15.12.2021.
18. Meyer R, Groetch M, Venter C. When should infants with cow's milk protein allergy use an amino acid formula? A practical guide. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):383–399. doi: 10.1016/j.jaip.2017.09.003
19. Dipasquale V, Serra G, Corsello G, Romano C. Standard and specialized infant formulas in Europe: making, marketing, and health outcomes. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(2):273–281. doi: 10.1002/ncp.10261
20. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018;73(4):799–815. doi: 10.1111/all.13319
21. Martorell-Calatayud A, Alonso E, Echeverría L, et al. Expert panel selected from members of the Spanish Societies of Pediatric Allergology, Asthma and Clinical Immunology (SEICAP) and Allergology and Clinical Immunology (SEaic). Oral immunotherapy egg and milk Spanish guideline (items guide). Part I: Cow milk and egg oral immunotherapy: Introduction, methodology, rationale, current state, indications contraindications and oral immunotherapy build-up phase. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(4):393–404. doi: 10.1016/j.aller.2017.05.001
22. Goldberg MR, Nachshon L, Appel MY, et al. Efficacy of baked milk oral immunotherapy in baked milk-reactive aller-

REFERENCES

1. Savage J, Johns CB. Food allergy: epidemiology and natural history. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):45–59. doi: 10.1016/j.iac.2014.09.004
2. Venter C, Arshad SH. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Clin N Am*. 2011;58(2):327–349. doi: 10.1016/j.pcl.2011.02.011
3. Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: Evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr*. 2015;174(2):141–150. doi: 10.1007/s00431-014-2422-3
4. Dunlop JH, Keet CA. Epidemiology of food allergy. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2018;38(1):13–25. doi: 10.1016/j.iac.2017.09.002
5. Kattan JD, Cocco RR, Jarvinen KM. Milk and soy allergy. *Pediatr Clin N Am*. 2011;58(2):407–426. doi: 10.1016/j.pcl.2011.02.005
6. Boyce JA, Assa'a A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutrition*. 2011;27(2):253–267. doi: 10.1016/j.nut.2010.12.001
7. Linhart B, Freidl R, Elisyutina O, et al. Molecular approaches for diagnosis, therapy and prevention of cow's milk allergy. *Nutrients*. 2019;11(7):1492. doi: 10.3390/nu11071492
8. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026–1045. doi: 10.1111/all.12437

- gic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1601–1606. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.040
23. Takahashi M, Taniuchi S, Soejima K, et al. Two-weeks-sustained unresponsiveness by oral immunotherapy using microwave heated cow's milk for children with cow's milk allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016;12(1):44. doi: 10.1186/s13223-016-0150-0
24. Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, et al. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(5):376–381. doi: 10.1016/j.anai.2010.03.015
25. Martorell-Calatayud A, De la Hoz B, Ibáñez MD, et al. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(9):1297–1304. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03749
26. Mota I, Piedade S, Gaspar A, et al. Cow's milk oral immunotherapy in real life: 8-year long-term follow-up study. *Asia Pac Allergy.* 2018;8(3):e28. doi: 10.5415/apallergy.2018.8.e28
27. De Schryver S, Mazer B, Clarke AE, et al. Adverse events in oral immunotherapy for the desensitization of cow's milk allergy in children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1912–1919. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.007
28. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1154–1160. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.030
29. Berti I, Badina L, Cozzi G, et al. Early oral immunotherapy in infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(5):572–574. doi: 10.1111/pai.13057
30. Calvo JB, Adell CM, Abadía GI, et al. As soon as possible in IgE-cow's milk allergy immunotherapy. *Eur J Pediatrics.* 2021;180(1):291–294. doi: 10.1007/s00431-020-03731-3
31. Wood RA, Kim JS, Lindblad R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1103–1110.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.005
32. Martorell-Calatayud C, Michavila-Gómez A, Martorell-Aragonés A, et al. Anti-IgE-assisted desensitization to egg and cow's milk in patients refractory to conventional oral immunotherapy. *Pediatric Allergy Immunol.* 2016;27(5):544–546. doi: 10.1111/pai.12567
33. Ibáñez-Sandín MD, Escudero C, Candón Morillo R, et al. Oral immunotherapy in severe cow's milk allergic patients treated with omalizumab: Real life survey from a Spanish registry. *Pediatric Allergy Immunol.* 2021;32(6):1287–1295. doi: 10.1111/pai.13517
34. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):342–347.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2008.05.043
35. Gruzelle V, Juchet A, Martin-Blondel A, et al. Benefits of baked milk oral immunotherapy in French children with cow's milk allergy. *J Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(4):364–370. doi: 10.1111/pai.13216
36. Keet CA, Frischmeyer-Guerrerio PA, Thyagarajan A, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):448–455.e1-5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.023
37. Yanagida N, Sato S, Ebisawa M. Clinical aspects of oral immunotherapy for the treatment of allergies. *Semin Immunol.* 2017;30:45–51. doi: 10.1016/j.smim.2017.07.008
38. Suárez-Fariñas M, Suprun M, Chang HL, et al. Predicting development of sustained unresponsiveness to milk oral immunotherapy using epitope-specific antibody binding profiles. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):1038–1046. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.028
39. Kauppi TK, Paasilta M, Kukkonen AK, et al. Outcome of oral immunotherapy for persistent cow's milk allergy from 11 years of experience in Finland. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(3):356–362. doi: 10.1111/pai.13025
40. Barshow SM, Kulis MD, Burks AW, Kim EH. Mechanisms of oral immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(4):527–535. doi: 10.1111/cea.13824
41. Freeland DM, Manohar M, Andorf S, et al. Oral immunotherapy for food allergy. *Semin Immunol.* 2017;30:36–44. doi: 10.1016/j.smim.2017.08.008
42. Vickery BP, Lin J, Kulis M, et al. Peanut oral immunotherapy modifies IgE and IgG4 responses to major peanut allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):128–134.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.048
43. Shreffler WG, Wanich N, Moloney M, et al. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(1):43–52.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.051
44. Martinolli F, Carraro S, Berardi M, et al. Immunotherapy for food allergies in children. *Curr Pharm Des.* 2014;20(6):906–923. doi: 10.2174/13816128113199990053
45. Alves-Correia M, Gaspar A, Borrego LM, et al. Successful oral desensitization in children with cow's milk anaphylaxis: clinical and laboratory evaluation up to nine-years follow-up. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2019;47(2):133–140. doi: 10.1016/j.aller.2018.07.007
46. Horino S, Satou T, Nihei M, Miura K. Provocation tests of food and exercise after oral immunotherapy. (In Japanese). *Alerugi.* 2019;68(10):1206–1212. doi: 10.15036/arerugi.68.1206
47. Miura Y, Nagakura KI, Nishino M, et al. Long-term follow-up of fixed low-dose oral immunotherapy for children with severe cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(4):734–741. doi: 10.1111/pai.13442
48. Takahashi M, Soejima K, Taniuchi S, et al. Oral immunotherapy combined with omalizumab for high-risk cow's milk allergy: A randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2017;7(1):17453. doi: 10.1038/s41598-017-16730-6
49. De Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy.* 2006;61(10):1238–1239. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01196.x
50. Hardy LC, Smeekens JM, Kulis MD. Biomarkers in Food Allergy Immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019;19(12):61. doi: 10.1007/s11882-019-0894-y
51. Lanser BJ, Leung, DY. The current state of epicutaneous immunotherapy for food allergy: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55(2):153–161. doi: 10.1007/s12016-017-8650-3
52. Campana R, Moritz K, Neubauer A, et al. Epicutaneous allergen application preferentially boosts specific T cell responses in sensitized patients. *Sci Rep.* 2017;7(1):11657. doi: 10.1038/s41598-017-10278-1

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Галимова Альбина Альбертовна, м.н.с.;
адрес: Россия, 119991, Москва,
Ломоносовский пр-кт, д. 2, стр. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-3872>;
eLibrary SPIN: 2960-6185; e-mail: albina86@yandex.ru

Соавторы:

Вязанкина Светлана Святославовна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6945-1104>;
eLibrary SPIN: 5222-7651; e-mail: svsvpav@mail.ru

Макарова Светлана Геннадиевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3056-403X>;
eLibrary SPIN: 2094-2840; e-mail: sm27@yandex.ru

Ерешко Оксана Александровна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1650-652X>;
eLibrary SPIN: 3893-9946; e-mail: ksenya2005@inbox.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Albina A. Galimova, MD, Junior Research Associate;
address: 2 b. 1, Lomonosovsky prospekt,
Moscow, 119991, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-3872>;
eLibrary SPIN: 2960-6185; e-mail: albina86@yandex.ru

Co-authors:

Svetlana S. Vyazankina, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6945-1104>;
eLibrary SPIN: 5222-7651; e-mail: svsvpav@mail.ru

Svetlana G. Makarova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3056-403X>;
eLibrary SPIN: 2094-2840; e-mail: sm27@yandex.ru

Oksana A. Ereshko, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1650-652X>;
eLibrary SPIN: 3893-9946; e-mail: ksenya2005@inbox.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1476>

Изучение лечебных форм клещевых аллергенов, предназначенных для аллергенспецифической иммунологической терапии

В.М. Бержец, А.В. Васильева, Н.С. Петрова, С.В. Хлгатян, С.Ю. Петрова, О.Ю. Емельянова, Л.Н. Нестеренко

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

АННОТАЦИЯ

ОБОСНОВАНИЕ. Рост аллергических заболеваний диктует необходимость разработки новых форм лечебных аллергенов, так как терапия нативными водно-солевыми экстрактами аллергенов не является безопасной и удобной. Риск системных побочных эффектов при проведении аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) ставит перед исследователями задачу создания современных лечебных форм аллергенов, обладающих высокой иммуногенной и низкой аллергенной активностью. Наша лаборатория в течение многих лет занимается разработкой препаратов для диагностики и лечения клещевой аллергии.

ЦЕЛЬ — создание современных лечебных форм препаратов аллергенов из клещей домашней пыли рода *Dermatophagoides*, предназначенных для АСИТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Для исследования полученных препаратов применяли физико-химические и иммунобиологические методы: электрофорез в полиакриламидном геле; микроточечный иммуоблот; твердофазный иммуоферментный анализ; реакцию торможения связывания аллергенспецифического IgE в сыворотках крови пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Разработана технология получения гранулированной лекарственной формы микст-аллергена из клещей *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*, предназначенной для сублингвального использования. Данная лекарственная форма успешно прошла доклинические испытания, обладает выраженной иммуногенной активностью, сниженной аллергенностью и удобна для применения в педиатрической практике. Для снижения аллергенности и увеличения иммуногенности лечебных аллергенов получают химически модифицированные препараты — алергоиды. Совместно с ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России был создан и изучен сукцинилированный мономерный клещевой алергоид *Dermatophagoides pteronyssinus*. Исследование иммунобиологических свойств полученного препарата показало, что мономерный алергоид в отличие от нативного водно-солевого экстракта обладает повышенной иммуногенной и сниженной аллергенной активностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Созданные формы клещевых аллергенов после проведения клинических испытаний могут быть использованы для лечения пациентов, сенсibilизированных к клещам домашней пыли рода *Dermatophagoides*.

Ключевые слова: клещи домашней пыли; *Dermatophagoides pteronyssinus*; *Dermatophagoides farinae*; гранулированная форма аллергена; модифицированные алергены

Для цитирования: Бержец В.М., Васильева А.В., Петрова Н.С., Хлгатян С.В., Петрова С.Ю., Емельянова О.Ю., Нестеренко Л.Н. Изучение лечебных форм клещевых аллергенов, предназначенных для аллергенспецифической иммунологической терапии // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 4. С. 126–134. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1476>

Treatment forms of house dust mites allergens intended for allergen-specific immunological therapy

V.M. Berzhets, A.V. Vasilyeva, N.S. Petrova, S.V. Khlgatyan, S.Yu. Petrova, O.Yu. Emelyanova, L.N. Nesterenko

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

ABSTRACT

BACKGROUND: The growth of allergic diseases dictates the necessity to develop new forms of therapeutic allergens since therapy with native water-salt extracts of allergens is unsafe and convenient. The risk of systemic side effects during allergen-specific immunotherapy sets the task for researchers to create modern therapeutic forms of allergens with high immunogenic and low allergenic activity. Our laboratory has been developing preparations for the diagnosis and treatment of house dust mites allergies for many years.

AIMS: To create modern therapeutic forms of allergen preparations from house dust mites of the genus *Dermatophagoides* that are intended for allergen-specific immunotherapy

MATERIALS AND METHODS: Physicochemical and immunobiological methods, such as electrophoresis in polyacrylamide gel, micropoint immunoblot, solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay, and the reaction of binding inhibition of allergen-specific immunoglobulin E in the sera of patients were used to study the obtained preparations.

RESULTS: A technology has been developed to obtain a granular dosage form of a mixed allergen from *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* mites for sublingual use. This treatment form has successfully passed pre-clinical tests, has a pronounced immunogenic activity, and reduced allergenicity, and is convenient for pediatric practice. Allergoids, which are chemically modified preparations, are obtained to reduce allergenicity and increase therapeutic allergen immunogenicity. A succinylated monomeric house dust mites allergoid *Dermatophagoides pteronyssinus* was created and studied with the National Research Center, Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia. The study of the immunobiological properties of the obtained preparation showed that the monomeric allergoid has increased immunogenic and decreased allergenic activity contrary to the native water-salt extract.

CONCLUSIONS: The created forms of mite allergens can be used to treat patients who are sensitized to house dust mites of the genus *Dermatophagoides* after clinical trials.

Keywords: House dust mites allergy; *Dermatophagoides pteronyssinus*; *Dermatophagoides farinae*; sublingual immunotherapy; monomeric allergoid

For citation: Berzhets VM, Vasilyeva AV, Petrova NS, Khlgatyan SV, Petrova SYu, Emelyanova OYu, Nesterenko LN. Treatment forms of house dust mites allergens intended for allergen-specific immunological therapy. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(4):126–134. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1476>

Статья поступила 29.08.2021
Received: 29.08.2021

Принята к печати 15.11.2021
Accepted: 15.11.2021

Опубликована 30.11.2021
Published: 30.11.2021

Введение

В последние десятилетия наблюдается неуклонный рост аллергических заболеваний как в России, так и в странах зарубежья. По оценке Всемирной организации по аллергии (World Allergy Organization, WAO), около 30–40% населения Земли страдает аллергией различной этиологии. По результатам многочисленных исследований степень тяжести проявления аллергических заболеваний постепенно возрастает, а темпы распространения аллергопатологий сохраняются и даже растут [1, 2]. По данным статистического анализа, различными формами аллергии страдает от 17,5 до 30% населения России [3]. Основным алергизирующим компонентом жилища человека, инициирующим формирование атопических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, являются пироглифидные клещи рода *Dermatophagoides*. Во всём мире до 85% больных бронхиальной астмой имеют гиперчувствительность к клещам домашней пыли рода *Dermatophagoides* [4].

Согласно нашим исследованиям, приблизительно у 20% пациентов, страдающих ингаляционной

аллергией ($n=2546$), выявлена сенсibilизация к клещам домашней пыли рода *Dermatophagoides*, причём более чем у половины обследованных обнаружена гиперчувствительность одновременно к двум видам клещей рода *Dermatophagoides* — *D. pteronyssinus* и *D. farinae*.

Для лечения аллергических заболеваний необходима разработка новых эффективных подходов к терапии и профилактике состояний, вызванных клещевой сенсibilизацией. Сублингвальная иммунотерапия является перспективным способом лечения и достойной альтернативой парентеральной алерговакцинации. К преимуществам этого метода лечения можно отнести снижение риска побочных реакций, отмену инъекционных процедур, удобный режим использования, безболезненность лечения, уменьшение зависимости пациента от врача. Побочные реакции при сублингвальной иммунотерапии минимальные. Для детей такая форма лечебного алергена особенно удобна в применении, поэтому создание пероральной формы микст-алергена из двух клинически значимых клещевых алергенов рода *Dermatophagoides* явля-

ется актуальным направлением, особенно для педиатрической практики.

Другим актуальным направлением в разработке современных препаратов для проведения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) является создание лечебных форм со сниженной аллергенностью и сохранённой иммуногенностью. Такие лечебные формы аллергенов можно получить путём модификации водно-солевых экстрактов аллергенов различными химическими агентами, в том числе и янтарным ангидридом. Мономерный аллергоид из клещей домашней пыли *D. pteronyssinus* был разработан на основе совместного договора ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова и ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА о научном сотрудничестве «Разработка и внедрение в клиническую практику здравоохранения РФ мономерных аллергоидов из клещей домашней пыли *D. pteronyssinus* и *D. farinae* для лечения аллергии к клещам домашней пыли».

Цель — создание новых форм лечебных препаратов клещевых аллергенов.

Перед нами стояли следующие задачи:

- 1) разработка технологии получения гранулированной сублингвальной лекарственной формы микст-аллергена из клещей *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der.p) и *Dermatophagoides farinae* (Der.f);
- 2) получение мономерного клещевого аллергоида Der.p (методом сукцинирования);
- 3) изучение свойств полученных лечебных препаратов клещевых аллергенов.

Материал и методы

*Приготовление гранулированной сублингвальной формы микст-аллергена из клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae**

Для создания гранулированной сублингвальной формы микст-аллергена из клещей Der.p и Der.f использовали бесфенольные водно-солевые экстракты одноимённых клещевых аллергенов в соотношении 1:1. Способ получения бесфенольных водно-солевых экстрактов каждого из видов включает водно-солевую экстракцию исходного сырья с применением экстрагирующей жидкости Эванс—Кока. Культивирование клещей домашней пыли *D. farinae* и *D. pteronyssinus* проводят в отдельных боксах в течение 3–4 мес в термостатах при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности воздуха $73 \pm 3\%$ на субстрате из домашней пыли и щетины. В качестве исходного сырья используют смесь культуры каждого из видов этих клещей и среды их культивирования. Водно-солевую экстракцию исходного сырья проводят после смешивания и гомогенизации его со стеклянным порошком в течение трёх суток. После окончания экстраги-

рования надосадочную жидкость сливают, проводят центрифугирование при 5000–6000 об/мин в течение 30–40 мин с последующей фильтрацией через бумажный барьер, осуществляют стерилизующую фильтрацию, стабилизацию маточного раствора в течение 3–4 мес, разлив и получение готовой формы препарата. Данная технология обеспечивает создание высокоэффективного лечебного аллергена при упрощении технологического процесса. Далее смешивают полученные маточные растворы в соотношении 1:1.

Для получения пероральной гранулированной лекарственной формы микст-аллергена сначала проводят восьмикратное десятичное разведение маточного раствора микст-аллергена на растворе этилового спирта, далее проводят нанесение полученных разведений на сахарную крупку, предварительно пропитанную 45% этиловым спиртом, с периодическим встряхиванием крупки в течение 10–15 мин и сушкой сахарной крупки с лекарственным препаратом до полного испарения спирта. Техническим результатом является создание эффективной и удобной в применении гранулированной лекарственной формы микст-аллергена из клещей рода *Dermatophagoides*.

Концентрацию белка в бесфенольном водно-солевом экстракте микст-аллергена измеряли классическими методами Несслера и Бредфорда [5]. Для определения мажорных аллергенов проводили очистку методом аффинной хроматографии на Ni-активированной сефарозе (Cytiva™, США) [6] и электрофорез водно-солевых экстрактов клещевых аллергенов и их модификаций в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (ДДС-Na; Applichem, Германия) [7]. Для определения pH применяли потенциометрический метод [5].

Для определения аллергенной активности гранулированной формы микст-аллергена из клещей домашней пыли рода *Dermatophagoides* в экспериментальных сериях препарата использовали метод микроточечного иммуоблота (иммуодот). На нитроцеллюлозную мембрану Immobilon® PVDF (Merck KGaA, Дармштадт, Германия) наносили следующие контрольные и экспериментальные препараты: разводящую жидкость с ТВИН-80 (отрицательный контроль), сахарную крупку (отрицательный контроль), цельный аллерген берёзы висячей (отрицательный контроль), цельный аллерген из Der.p или Der.f (312,5 мкг/мл) (положительный контроль); стандартный водно-солевой аллерген Der.p. или Der.f (0,5 мкг/мл); гранулированную форму микст-аллергена Der.p. и Der.f (1 мкг/мл). В качестве проявляющих антител использовали конъюгаты анти-IgE-антител человека с щелочной фосфатазой (Dr. Foote, Германия). Для выявления специфических антител использовали сыворотки пациентов, сенсибилизированных к Der.p. или Der.f

(IV класс). Исследовали три серии экспериментального аллергена, каждая из которых включала пять определений специфических IgE-антител к Der.p и Der.f. Данные иммуноблота оценивали визуально и денситометрически по интенсивности окрашивания в условных единицах с использованием программного обеспечения ImageQuant 5.2 (GE Healthcare, США) [8].

Исследование иммуногенных свойств гранулированного клещевого микст-аллергена проводили на морских свинках. В эксперименте животные были поделены на две группы. В 1-й группе животным ($n=10$) вводили гранулированную форму микст-аллергена перорально шприцем в полость рта в виде раствора по 0,25 г в 1 мл дистиллированной воды ежедневно 1 раз в день в 8 разведениях. Каждое разведение аллергена вводилось в течение 7 дней. Общая продолжительность приёма препарата составила 60 дней. Во 2-й, контрольной, группе животным ($n=10$) вводили чистую сахарную крупку по 7 гранул ежедневно 1 раз в день, 60 дней.

Уровень специфических IgG к Der.p и Der.f в сыворотках животных определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Стандартный водно-солевой экстракт аллергена Der.p или стандартный водно-солевой экстракт Der.f сорбировали в лунках полистиролового планшета.

Перед постановкой реакции проводили обработку планшетов раствором бычьего сывороточного альбумина для нейтрализации неспецифической сорбции. На аллергосорбент наносили образцы сывороток крови морских свинок. Фиксировали образование комплекса антиген–антитело. К образовавшемуся в лунке планшета комплексу антиген–антитело добавляли диагностические антитела против IgG (H+L) морских свинок, меченные пероксидазой хрена (НИИ эпидемиологии и микробиологии, предприятие по производству бакпрепаратов имени Н.Ф. Гамалеи, Россия), и индикатор — тетраметилбензидин в субстратном буфере. ИФА на обнаружение специфических IgG к Der.p и Der.f проводили по отдельности. Оценку результатов осуществляли по оптической плотности (D) на спектрофотометре Dynatech MR-5000 (DYNATECH, США).

Приготовление мономерного клещевого аллергоида D. pteronyssinus

На основе вышеописанной технологии производства водно-солевого экстракта методом сукцинирования был создан модифицированный клещевой аллерген Der.p.

Изучение аллергенных свойств полученного сукцинированного мономерного аллергоида из клещей домашней пыли *D. pteronyssinus* проводили методом торможения реакции связывания аллергенспецифического IgE, используя сыворотки пациентов, сенсibilизированных к *D. pteronyssinus* (III–V классы).

Сравнительную оценку иммуногенности нативного аллергена и аллергоида осуществляли на мышах-самках линии BALB/c стандартным методом ИФА, согласно ОФС.1.7.2.0033.15¹. Использовались здоровые особи женского пола линии BALB/c в возрасте от 2 до 5 мес, весом 20–22 г. Первая группа мышей ($n=16$) была 4-кратно иммунизирована мономерным аллергоидом Der.p, а вторая ($n=16$) — водно-солевым экстрактом аллергена Der.p.

Животные

Содержание и уход за животными проводился согласно ГОСТ 33216-2014². В работе использованы морские свинки (здоровые особи мужского пола в возрасте от 1,5 до 2 лет весом 1000–1500 г); мыши (здоровые особи женского пола линии BALB/c в возрасте от 2 до 5 мес весом 20–22 г).

Этическая экспертиза

Исследования с животными были одобрены на заседании Этического комитета НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова (протокол № 2 от 19 февраля 2019 г.).

Статистический анализ

Результаты обрабатывали с помощью пакета прикладных статистических программ Microsoft Excel, версия 2010 (США) с анализом количественных признаков. Вычисляли следующие величины: выборочное среднее (\bar{x}), выборочное стандартное отклонение (s). Достоверность различий в группах узнавали методом дисперсионного анализа Фишера (F). Достоверность различий между группами (>2) изучали с помощью 95% доверительного интервала для среднего (95% ДИ). Критической величиной уровня значимости считали $\alpha=0,05$.

Результаты

Изучение гранулированной сублингвальной формы микст-аллергена из клещей D. pteronyssinus и D. farinae

Содержание белкового азота в бесфенольном микст-растворе составило 5000 ± 2000 PNU, pH раствора — $7,0 \pm 0,25$. Электрофорез проводили в полиакриламидном геле в присутствии ДДС-Na.

¹ Метод иммуноферментного анализа. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV издание. Общие фармакопейные статьи. Режим доступа: <https://pharmaseroeia.ru/ofs-1-7-2-0033-15-metod-immunofermentnogo-analiza/>. Дата обращения: 15.10.2021.

² ГОСТ 33216-2014. Межгосударственный стандарт. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200127506>. Дата обращения: 15.10.2021.

При исследовании предварительно очищенного от низкомолекулярных примесей бесфенольного водно-солевого аллергена с концентрацией белка 1,8 мг/мл выявлена многокомпонентная смесь белков различной молекулярной массы. Так, основные фракции белков имели молекулярную массу 26–27 кДа, что соответствует главным мажорным аллергенам Der p1/Der f1. Кроме того, выявлены и высокомолекулярные белковые фракции в интервалах 50–60 и 98–100 кДа (рисунок).

Для определения аллергенной активности гранулированной формы микст-аллергена в экспериментальных сериях препарата использовали метод микроточечного иммуноблота (иммунодот). Полученные в результате реакции пятна в точках нанесения гранулированной формы микст-аллергена и стандартного водно-солевого аллергена Der.p или Der.f не различались статистически значимо по интенсивности окрашивания во всех сериях экспериментов ни визуально, ни денситометрически [9] (таблица).

Исследование иммуногенных свойств гранулированного клещевого микст-аллергена на морских свинках показало статистически значимое повышение уровня оптической плотности специфических IgG-антител к Der.p и Der.f в сыворотках крови животных, получавших экспериментальный препарат, в сравнении с контрольной группой ($p < 0,01$) [9]. В ИФА минимальное значение оптической плотности специфических IgG к Der.f в контрольной группе составило 0,180 у.е., максимальное — 1,088 у.е., среднее значение оптической плотности специфических IgG к Der.f — $0,515 \pm 0,28$ у.е.; в основной группе — 0,887; 1,861 и $1,381 \pm 0,322$ у.е.

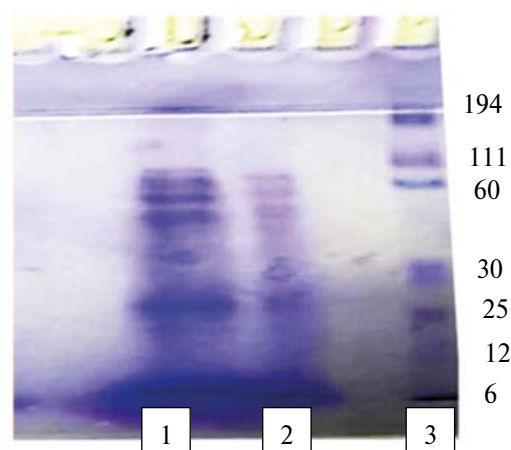


Рис. Электрофорез бесфенольного водно-солевого экстракта микст-аллергена (БВСА) в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия.

Примечание. 1 — БВСА клещей домашней пыли Der.p и Der.f с концентрацией белка 1,8 мг/мл; 2 — БВСА клещей домашней пыли Der.p и Der.f с концентрацией белка 0,9 мг/мл; 3 — маркеры молекулярного веса белков.

Fig. Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) of phenol-free water-salt allergen (PWSA).

Note. 1 — PWSA house dust mites Der.p. and Der.f with a protein concentration of 1.8 mg/ml; 2 — PWSA of house dust mites Der.p and Der.f, with a protein concentration of 0.9 mg/ml; 3 — markers of molecular weights of proteins.

соответственно. В ИФА с сыворотками животных, получавших экспериментальный препарат, отмечено статистически значимое повышение уровня оптической плотности специфических IgG к Der.f по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). При исследовании уровня оптической плотности специфических IgG к Der.p. методом ИФА обна-

Таблица. Результаты обработки данных иммунодота денситометрическим методом

Table. The results of analyse of immunodot data by densitometric method

Серия ЭА	Стандартный ВСЭА 0,5 мкг/мл, у.е.			Чистая сахарная крупка, у.е.			ЭА 1 мкг/мл, у.е.		
	\bar{X}	s	95% ДИ*	\bar{X}	s	95% ДИ*	\bar{X}	s	95% ДИ*
<i>Реакция со специфическими IgE к Der.f</i>									
1 (n=5)	57	2,1	54–60	32	15,3	13–51	61	5,8	54–68
2 (n=5)	59	4,1	54–64	34	4,1	29–39	50	6,8	42–58
3 (n=5)	60	3,5	56–64	30	3,5	26–34	58	2,1	55–61
<i>Реакция со специфическими IgE к Der.p</i>									
1 (n=5)	55	4,3	50–60	30	5,3	23–37	59	2,1	56–62
2 (n=5)	57	5,4	50–64	32	5,8	25–39	60	2,2	57–63
3 (n=5)	58	5,3	51–65	31	5,8	24–38	58	8,9	47–69

Примечание. * Критическое значение $t=2,776$ при уровне значимости $\alpha=0,05$ и числе степеней свободы $v=4$. ЭА — экспериментальный микст-аллерген из клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* (гранулированная форма); ВСЭА — водно-солевой экстракт аллергена из клещей *D. pteronyssinus* или *D. farinae*.

Note. * The critical value $t=2.776$ at the significance level $\alpha=0.05$ and the number of degrees of freedom $v=4$. ЭА — experimental mixed allergen from *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* mites (granular form); ВСЭА — water-salt extract of the mixed allergen from *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* mites.

ружены сходные результаты. Минимальное значение оптической плотности в контрольной группе составило 0,112 у.е., максимальное — 0,993 у.е., среднее значение D — $0,549 \pm 0,305$ у.е.; в основной группе — $0,777$; $2,045$ и $1,434 \pm 0,4$ у.е. соответственно. Выявлено статистически значимое повышение уровня оптической плотности специфических IgG к Der.p в ИФА с сыворотками животных, получавших экспериментальный препарат.

Изучение мономерного клещевого аллергоида D. pteronyssinus

Электрофорез полученного сукцинированного мономерного аллергоида из клещей домашней пыли *D. pteronyssinus* показал, что сукцинирование существенно не изменяет размер молекул белка.

Изучение аллергенных свойств модифицированного экстракта Der.p методом торможения реакции связывания аллергенспецифического IgE в сыворотках сенсibilизированных пациентов показало, что частота связывания специфических IgE-антител к Der.p с мономерным аллергоидом существенно меньше (примерно в 100 раз), чем с водно-солевым экстрактом одноимённого аллергена.

При сравнительной оценке иммуногенности нативного аллергена и мономерного сукцинированного аллергоида методом ИФА было показано, что после 4-й иммунизации IgE-ответ на аллерген был выше в группе мышей, иммунизированных водно-солевым экстрактом, чем в группе мышей, иммунизированных мономерным аллергоидом. В процессе эксперимента были выявлены существенно более высокие уровни анти-Der.p IgG2a при иммунизации мономерным аллергоидом по сравнению с иммунизацией водно-солевым экстрактом.

Обсуждение

АСИТ на сегодняшний день является единственно возможным методом лечения аллергических заболеваний, затрагивающим все патогенетические звенья атопической аллергии. Совершенствование АСИТ связано в том числе с повышением безопасности лечебных препаратов, поэтому наши исследования были направлены на разработку усовершенствованных методов их введения. Сублингвальная форма препаратов аллергенов для АСИТ является не только клинически эффективным, но и безопасным методом, что особенно актуально в педиатрической практике [10–14].

Установлено, что экспериментальный водно-солевой экстракт микст-аллергена из клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* представляет собой многокомпонентную белковую смесь и содержит главные мажорные аллергены Der.f1 и Der.p1. В результате определения аллергенной актив-

ности гранулированной формы микст-аллергена в экспериментальных сериях препарата методом микроточечного иммуноблота было показано, что бесфенольный экстракт сохраняет белковые фракции, свойственные стандартному водно-солевому экстракту аллергена. Исследование иммуногенных свойств гранулированного клещевого микст-аллергена на морских свинках методом определения уровня специфических IgG к Der.p и Der.f методом твердофазного ИФА выявило высокую иммуногенную активность исследуемого препарата, что особенно важно для достижения высокого терапевтического эффекта при проведении АСИТ.

На основе стандартного водно-солевого экстракта микст-аллергена из данных видов клещей, приготовленного по запатентованной методике, разработана технология получения гранулированной лечебной формы для специфической иммуно-терапии сублингвальным методом.

Главным недостатком препаратов для проведения АСИТ на основе нативных водно-солевых экстрактов аллергенов может являться их высокая аллергенная активность, поэтому целью наших дальнейших исследований явились разработки по совершенствованию препаратов для АСИТ в области создания лечебных форм аллергенов со сниженной аллергенностью. Такие препараты получают путём модификации их различными химическими агентами [15]. Для сублингвальной иммуно-терапии лекарственными аллергенами идеально подходят мономерные аллергоиды, так как они, в отличие от полимерных аллергоидов, состоящих из конгломератов большого размера, способны легко всасываться через слизистую [16].

Для получения мономерного клещевого аллергоида из клещей *D. pteronyssinus* был использован метод сукцинирования — химической модификации аллергенов путём обработки янтарным ангидридом [17]. В ходе проведения экспериментов было показано, что полученный сукцинированный мономерный аллергоид из клещей домашней пыли *D. pteronyssinus* обладает сниженной аллергенной активностью (способность связывать аллергенспецифический IgE) и сохранённой иммуногенностью (способность индуцировать аллергенспецифический IgG2a ответ) [18]. Стоит отметить также, что сукцинированный клещевой аллергоид сохраняет мономерность, что будет способствовать его применению в качестве лечебного препарата для эффективного проведения АСИТ безопасным сублингвальным способом.

Можно предположить, что метод сукцинирования, приводящий к конформационным изменениям белковой молекулы, приводит к снижению аллергенной и сохранению иммуногенной активности и теоретически может быть применён

к любому аллергенному экстракту, что расширяет возможности создания новых препаратов мономерных алергоидов для безопасной и эффективной сублингвальной АСИТ.

Заключение

Для проведения АСИТ у пациентов с сенсibilизацией к клещам домашней пыли разработаны два новых препарата с применением различных технологических методик. После проведения клинических испытаний препараты могут быть с успехом применены в лечении пациентов с клещевой сенсibilизацией.

Дополнительная информация

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

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.

Промежуточные результаты исследования ранее опубликованы в работах: Бержец В.М., Бабахин А.А., Петрова Н.С., и др. Новые формы клещевых алергоидов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019. №3. С. 15–21. DOI: 10.36233/0372-9311-2019-3-15-21; Бержец В.М., Коренева Е.А., Хлгатын С.В., и др. Изучение специфической активности гранулированной формы микст-аллергена из клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* для пероральной иммунотерапии // Иммунопатология, алергология, инфектология. 2019. № 2. С. 56–61. DOI: 10.14427/jipai.2019.2.56

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

Preliminary data of this study were published in: Berzhets VM, Babakhin AA, Petrova NS, et al. New forms of home dust mite allergoid. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2019;(3):15–21. DOI: 10.36233/0372-9311-2019-3-15-21; Berzhets VM, Koreneva SV, Khlgatian SV, et al. Study of the specific activity of the granulated form of the mixed-allergen from house dust mites *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* for oral immunotherapy. *Immunopathology, allergology, infectology* 2019;(2):56–61. DOI: 10.14427/jipai.2019.2.56

Вклад авторов. В.М. Бержец, А.В. Васильева, Н.С. Петрова, С.В. Хлгатын, С.Ю. Петрова, О.Ю. Емельянова, Л.Н. Нестеренко — концепция исследования, написание текста, научное редактирование текста, оформление, редактирование 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. V.M. Berzhets, A.V. Vasilyeva, N.S. Petrova, S.V. Khlgatian, S.Yu. Petrova, O.Yu. Emelyanova, L.N. Nesterenko — research concept, data analysing, writing and editing the text of the manuscript, scientific 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

- Grieger J.A., Clifton V.L., Tuck AR., et al. In utero Programming of Allergic Susceptibility // *Int Arch Allergy Immunol*. 2016. Vol. 169, N 2. P. 80–92. doi: 10.1159/000443961
- Макарова С.Г., Лаврова Т.Е., Вишнёва Е.А., и др. Первичная профилактика как эффективный ответ на эпидемию алергических болезней // *Педиатрическая фармакология*. 2015. № 12. С. 67–73.
- Курбачева О.М., Козулина И.Е. И вновь об алергии: эпидемиология и основы патогенеза, диагностики, терапии // *Российская ринология*. 2014. Т. 22, № 4. С. 46–50. doi: 10.17116/rosrino201422446-50
- Gregory L.G., Lloyd C.M. Orchestrating house dust mite-associated allergy in the lung // *Trends Immunol*. 2011. Vol. 32, N 9. P. 402–411. doi: 10.1016/j.it.2011.06.006
- Фрадкин В.А. Диагностические и лечебные алергены. Москва: Медицина, 1990. 255 с.
- Ибрагимов А.Н., Бикмуллин А.Г., Сатаева Д.А., и др. Хроматографические методы очистки белков. Учебно-методическое пособие. Казань: ФГАОУ ВПО КФУ, 2013. 48 с.
- Стручкова И.В., Кальясова Е.А. Теоретические и практические основы электрофореза белков в полиакриламидном геле. Электронное учебно-методическое пособие. Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2012. 60 с.
- Руководство по блоттингу белков. Советы и приемы. Merck Millipore. 6-е изд. [интернет]. Режим доступа: <https://docplayer.com/56000512-Rukovodstvo-po-blottingu-belkov-sovety-i-priemy.html>. Дата обращения: 15.10.2021.
- Бержец В.М., Коренева Е.А., Хлгатын С.В., и др. Изучение специфической активности гранулированной формы микст-аллергена из клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* для пероральной иммунотерапии // *Иммунопатология, алергология, инфектология*. 2019. № 2. С. 56–61. doi: 10.14427/jipai.2019.2.56
- Trial J., Christian V., Vibeke B.C. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial // *JAMA*. 2016. Vol. 315, N 16. P. 1715–1725. doi: 10.1001/jama.2016.3964
- Agostinis F., Tellarini L., Canonica G.W., et al. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in

- very young children // *Allergy*. 2005. Vol. 60, N 1. P. 133. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00616.x
12. Ozdemir C., Yazi D., Gocmen I., et al. Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house dust mite-allergic children with asthma // *Pediatric Allergy Immunology*. 2007. Vol. 18, N 6. P. 508–515. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00549.x
 13. Meadows A., Kaambwa B., Novielli N., et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis // *Health Technology Assessment*. 2013. Vol. 17. T. 27. P. 1–322. doi: 10.3310/hta17270
 14. Cui L., Li J., Li Y., Xia Z. International archives of allergy and immunology long-term efficacy of sublingual mite immunotherapy in monosensitized and polysensitized children with allergic rhinitis: a 7-year prospective study // *Int Arch Allergy Immunol*. 2019. Vol. 180, N 2. P. 144–149. doi: 10.1159/000500524
 15. Петрова С.Ю., Бержец В.М., Хрулёва В.А., и др. Перспективы развития лечебных форм аллергенов. От абстрактных проблем к конкретным решениям // *Иммуннопатология, аллергология, инфектология*. 2018. № 1. С. 40–47. doi: 10.14427/jipai.2018.1.40
 16. Бабахин А.А., Ласкин А.А., Смирнов В.В., и др. Мономерный аллергоид из клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*: иммунологические свойства // *Российский аллергологический журнал*. 2016. № 4-5. С. 29–36.
 17. Бабахин А.А., Андреев С.М., Бабиевский К.К., и др. Аллерген-специфическая иммунотерапия химически модифицированными аллергенами. Часть 1. Аллергенность и иммуногенность сукцинированного аллергена и его комплексов с иммуномодулятором полиоксидонием // *Физиология и патология иммунной системы*. 2011. Т. 15, № 7. С. 17–37.
 18. Ласкин А.А., Бабахин А.А., Андреев С.М., и др. Аллергенность и иммуногенность модифицированного экстракта из клещей домашней пыли *Dermatophagoides Pteronyssinus* // *Российский иммунологический журнал*. 2016. Т. 10, № 2. С. 193–195.
- REFERENCES
1. Grieger JA, Clifton VL, Tuck AR, et al. In utero Programming of Allergic Susceptibility. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(2):80–92. doi: 10.1159/000443961
 2. Makarova SG, Lavrova TE, Vishnyova EA, et al. Primary prevention as an effective response. *Pediatric Pharmacology*. 2015;12(1):67–73. (In Russ).
 3. Kurbacheva OM, Kozulina IE. One again about allergy: Epidemiology and the essentials of pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Russian Rhinology*. 2014;22(4):46–50. (In Russ). doi: 10.17116/rostrino201422446-50
 4. Gregory LG, Lloyd CM. Orchestrating house dust mite-associated allergy in the lung. *Trends Immunol*. 2011;32(9):402–411. doi: 10.1016/j.it.2011.06.006
 5. Fradkin VA. Diagnostic and therapeutic allergens. Moscow: Medicine; 1990. 255 p. (In Russ).
 6. Ibragimov AN, Bikmullin AG, Sataeva DA, et al. Chromatographic methods for protein purification. Study guide. Kazan: FGAOU VPO KFU; 2013. 48 p. (In Russ).
 7. Struchkova IV, Kalyasova EA. Theoretical and practical foundations of protein electrophoresis in polyacrylamide gel. Electronic teaching aid. Nizhny Novgorod: Nizhny Novgorod State University; 2012. 60 p. (In Russ).
 8. A guide to protein blotting. Tips and tricks. Merck Millipore. 6th ed. [Internet]. (In Russ). Available from: <https://docplayer.com/56000512-Rukovodstvo-po-blottingu-belkovsoveti-i-priemy.html>. Accessed: 15.10.2021.
 9. Berzhets VM, Koreneva SV, Khlgatian SV, et al. Study of the specific activity of the granulated form of the mixed-allergen from house dust mites *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* for oral immunotherapy. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2019;(2):56–61. (In Russ). doi: 10.14427/jipai.2019.2.56
 10. Trial J, Christian V, Vibeke BC. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(16):1715–1725. doi: 10.1001/jama.2016.3964
 11. Agostinis F, Tellarini L, Canonica GW, et al. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children. *Allergy*. 2005;60(1):133. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00616.x
 12. Cevdet O, Didem Y, Izlem G, et al. Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house dust mite-allergic children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(6):508–515. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00549.x
 13. Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technology Assessment*. 2013;17(27):1–322. doi: 10.3310/hta17270
 14. Cui L, Li J, Li Y, Xia Z. International archives of allergy and immunology long-term efficacy of sublingual mite immunotherapy in monosensitized and polysensitized children with allergic rhinitis: a 7-year prospective study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180(2):144–149. doi: 10.1159/000500524
 15. Petrova SYu, Berzhets VM, Petrova NS, et al. Future prospect of allergen therapeutic forms. From abstract problems towards specific solutions. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2018;(1):40–47. (In Russ). doi: 10.14427/jipai.2018.1.40
 16. Babakhin AA, Laskin AA, Smirnov VV, et al. Monomeric allergoid from house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*: immunological properties *Russian Journal of Allergy*. 2016;(4-5):29–36. (In Russ).
 17. Babakhin AA, Andreev SM, Babievsky KK, et al. Allergen-specific immunotherapy with chemically modified allergens. Part 1. Allergenicity and immunogenicity of succinylated allergen and its complexes with the immunomodulator polyoxidonium. *Physiology and Pathology of the Immune System*. 2011;(3):7–37. (In Russ).
 18. Laskin AA, Babakhin AA, Andreev SM, et al. Allergenicity and immunogenicity of modified extract from house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Russian Immunological Journal*. 2016;10(2):193–195. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Васильева Анна Викторовна;
адрес: 105064, Россия, Москва,
пер. Малый Казённый, д. 5а;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7703-2698>;
eLibrary SPIN: 8351-1808; e-mail: annaksu@mail.ru

Соавторы:

Бержец Валентина Михайловна, д.б.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5055-7593>;
eLibrary SPIN: 9097-0947; e-mail: laball@yandex.ru

Петрова Нина Сергеевна, к.б.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2824-1335>;
eLibrary SPIN: 3151-1562; e-mail: s.levina2005@yandex.ru

Хлгатян Светлана Вагинаковна, д.б.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8354-7682>;
eLibrary SPIN: 1476-4605; e-mail: svetkh@gmail.com

Петрова Станислава Юрьевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>;
eLibrary SPIN: 7268-6944;
e-mail: petrovastanislava@yandex.ru

Емельянова Ольга Юрьевна, к.б.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8071-5385>;
eLibrary SPIN: 1721-6502; e-mail: laball@yandex.ru

Нестеренко Любовь Николаевна, к.х.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3825-3906>;
eLibrary SPIN: 6819-7980;
e-mail: lnesterenko3001@gmail.com

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Anna V. Vasilyeva;
address: 5a, Malyi Kazennyi lane, Moscow,
105064, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7703-2698>;
eLibrary SPIN: 8351-1808; e-mail: annaksu@mail.ru

Co-authors:

Valentina M. Berzhets, Dr. Sci. (Biol.) Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5055-7593>;
eLibrary SPIN: 9097-0947; e-mail: laball@yandex.ru

Nina S. Petrova, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2824-1335>;
eLibrary SPIN: 3151-1562; e-mail: s.levina2005@yandex.ru

Svetlana V. Khlgatian, Dr. Sci. (Biol.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8354-7682>;
eLibrary SPIN: 1476-4605; e-mail: svetkh@gmail.com

Stanislava Yu. Petrova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>;
eLibrary SPIN: 7268-6944;
e-mail: petrovastanislava@yandex.ru

Olga Yu. Emelyanova, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8071-5385>;
eLibrary SPIN: 1721-6502; e-mail: laball@yandex.ru

Lyubov N. Nesterenko, Cand. Sci. (Chem.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3825-3906>;
eLibrary SPIN: 6819-7980;
e-mail: lnesterenko3001@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1467>

Опыт применения анти-IgE-терапии у детей с хронической индуцируемой крапивницей

И.А. Ларькова^{1,2}, В.А. Ревякина^{1,2}

¹ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Представлен собственный опыт успешной анти-IgE-терапии препаратом омализумаб в дозе 300 мг каждые 4 недели у детей с холинергической и холодовой крапивницей, которые протекали изолированно, без симптомов хронической спонтанной крапивницы. Общий курс лечения у пациентки с холодовой крапивницей составил 6 мес, но больная показала полный ответ уже после первой инъекции, в то время как больной с холинергической крапивницей ответил на терапию не сразу и нуждался в 12-месячном курсе лечения со строгим соблюдением режима введения препарата каждые 4 нед. У всех пациентов отмечено достижение устойчивой ремиссии заболевания.

Ключевые слова: хроническая индуцируемая крапивница; холинергическая крапивница; холодовая крапивница; дети; клинический случай; анти-IgE-терапия, омализумаб

Для цитирования: Ларькова И.А., Ревякина В.А. Опыт применения анти-IgE-терапии у детей с хронической индуцируемой крапивницей // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 4. С. 135–139.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1467>

Experience of anti-Immunoglobulin E-therapy in children with chronic inducible urticaria

I.A. Larkova^{1,2}, V.A. Revyakina^{1,2}

¹ Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Based on clinical cases, the authors present their own experience of successful anti-Immunoglobulin E-therapy using omalizumab at 300 mg every 4 weeks with clinical manifestations of chronic inducible urticaria in children, such as cholinergic urticaria and cold urticaria, which was observed without chronic spontaneous urticaria symptoms. Concurrently, the patient with cold urticaria had a complete response after the first injection, with a total course of treatment of 6 months, whereas the patient with cholinergic urticaria did not immediately receive therapy and needed a 12-month course of treatment with strict administration regimen adherence for 4 weeks. All patients have achieved sustained disease remission.

Keywords: chronic inducible urticarial; cholinergic urticarial; cold urticarial; children; clinical case; anti-IgE-therapy; omalizumab

For citation: Larkova IA, Revyakina VA. Experience of anti-Immunoglobulin E-therapy in children with chronic inducible urticaria. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(4):135–139. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1467>

Статья поступила 28.05.2021
Received: 28.05.2021

Принята к печати 10.09.2021
Accepted: 10.09.2021

Опубликована 11.10.2021
Published: 11.10.2021

Введение

Одной из подгрупп хронической крапивницы (ХК) является хроническая индуцируемая крапивница (ХиндК), клинические проявления которой обусловлены воздействием специфических физических (симптоматический дермографизм; крапивница, индуцируемая холодом; солнечная крапивница; крапивница, индуцируемая теплом; крапивница от давления; вибрационный ангиоотёк) и нефизических (холинергическая крапивница; аквагенная крапивница; контактная крапивница) триггеров [1, 2]. Считается, что 36% пациентов с ХК имеют сочетанную симптоматику ХиндК и хронической спонтанной крапивницы (ХСК), что значительно утяжеляет течение болезни [3]. В то же время у ряда пациентов с ХК диагностируется только ХиндК.

По литературным данным, распространённость ХиндК составляет от 0,1 до 0,5% в общей популяции. Заболевание может проявляться в разные возрастные периоды, но чаще наблюдается у пациентов в возрасте от 20 до 40 лет. В структуре ХиндК преобладает симптоматический дермографизм — от 50 до 78%; на долю холодовой крапивницы и крапивницы от давления приходится до 8–37 и 3–20% случаев соответственно, на долю холинергической крапивницы — 6–13%. К редким проявлениям ХиндК относятся аквагенная и солнечная крапивница; крапивница, индуцируемая теплом; вибрационный ангиоотёк, при этом один пациент может страдать изолированным или несколькими видами ХиндК одновременно [4, 5].

В лечебный алгоритм больных ХиндК входят рекомендации по избеганию условий, способствующих проявлению симптомов. Так, например, при холинергической крапивнице необходимо ограничивать физические нагрузки, употребление горячих напитков, горячего душа, т.е. всего, что способствует перегреванию. В случае замедленной крапивницы от давления или дермографической крапивницы следует отказаться от тесной одежды, переноса грузов, пеших походов. При холодовой крапивнице требуются защита от переохлаждения и ограничение времени пребывания на холоде, при солнечной крапивнице — защита от прямого воздействия солнца, ношение закрытой одежды и т.д. [1]. Однако соблюдение данных условий не всегда возможно, что в большинстве случаев отражается на качестве жизни пациентов.

Такое терапевтическое воздействие у больных ХиндК, как индукция толерантности, возможно лишь при холодовой, холинергической и солнечной крапивнице, однако достигаемый эффект сохраняется недолго, что обуславливает низкую приверженность пациентов к лечению и вынуждает врача прибегать к медикаментозной терапии.

Симптоматическое лечение ХиндК аналогично лечению ХСК и включает использование неседативных H_1 -антигистаминных препаратов II поколения (нс H_1 -АГ), суточная дозировка которых с целью получения полного контроля заболевания может быть увеличена в 2–4 раза [1, 2]. Однако именно у пациентов с ХиндК отмечен худший ответ на терапию нс H_1 -АГ по сравнению с больными ХСК [6]. В этом случае препаратом третьей линии терапии, несмотря на ограниченные данные по эффективности у больных ХиндК, является омализумаб, при этом в литературе нет единого мнения по необходимой дозе препарата (варьирует в исследованиях от 75 до 600 мг) и длительности терапии с учётом разного ответа у пациентов с разными видами ХиндК. Так, холинергическая крапивница является наиболее сложной в получении ответа на терапию, в том числе омализумабом, и напрямую зависит от продолжительности лечения. М. Maurer и колл. [7] считают, что, несмотря на необходимость дополнительных рандомизированных контролируемых исследований по использованию омализумаба у пациентов с ХиндК, имеющиеся на сегодня работы содержат убедительные доказательства эффективности препарата у данной категории пациентов. Что же касается пациентов детского возраста, то в настоящее время омализумаб одобрен у детей с ХСК старше 12 лет в дозе 300 мг подкожно каждые 4 нед. У детей с ХиндК эта терапия омализумабом возможна при сочетании ХиндК с ХСК, в других случаях анти-IgE-терапия имеет назначение off label (по показаниям) из-за отсутствия утверждённых рекомендаций для данной категории больных [1, 2].

Описание клинических случаев

Клинический случай 1

Больной А., 16 лет. Жалобы на уртикарные высыпания с зудом на верхних конечностях, лице, груди, спине, шее при физической нагрузке, сопровождающейся потоотделением, а также на фоне приёма горячего душа.

Анамнез жизни. Наследственность по аллергическим заболеваниям не отягощена. Раннее развитие без особенностей. Профилактические прививки по календарю, переносимость удовлетворительная. Перенесённые заболевания: острые респираторные вирусные инфекции редко, ветряная оспа в 7 лет. Реакция Манту без особенностей. Лекарственная, пищевая аллергия не отмечаются.

Анамнез заболевания. В 14 лет в зимний период на фоне полного здоровья после интенсивной тренировки, сопровождавшейся повышенным потоотделением, впервые отметил мелкие уртикарные высыпания с интенсивным зудом на туловище, верхних конечностях, лице, шее, которые сохранялись в течение 30 мин и купировались самосто-

ательно. С этого периода занятия физкультурой, а в последующем и горячий душ сопровождались появлением уртикарных высыпаний, которые со временем стали обильными и сохранялись в течение часа. Ребёнок постоянно получает неседативные антигистаминные препараты II поколения, однако профилактического эффекта не отмечает, даже с учётом их предварительного приёма (за 1–2 ч до нагрузки или использования душа). В течение последних 4 мес получал удвоенную дозу $\text{нсН}_1\text{-АГ}$ без улучшения состояния, в связи с чем прекратил занятия спортом.

Осмотр при поступлении: температура тела $36,2^\circ\text{C}$, масса тела 70 кг, рост 182 см. Нормостения. Кожные покровы на момент осмотра чистые. По остальным органам без особенностей.

Лабораторное обследование: в клиническом, биохимическом (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, белок, белковые фракции, общий/прямой билирубин, креатинин, щелочная фосфатаза, глюкоза), иммунологическом (IgA, IgG, IgM, С-реактивный белок, ревматоидный фактор) анализах крови показатели в пределах возрастной нормы (исключение составляет концентрация IgE — 365 МЕ/мл при норме до 90 МЕ/мл). Гормоны щитовидной железы (Т4св., Т3св., антитела к тиреопероксидазе, тиреотропин) без отклонений. Антитела к гельминтам и простейшим (IgM к лямблиям, IgG к аскаридам, IgG к токсокарам, IgG к трихинеллам, IgG к описторхисам) не выявлены. Уровень триптазы в пределах нормы. Антитела к мажорному аллергену пшеницы (омега-5 глиадин гТт1 а 19) не обнаружены.

В отделении проведён тест с физической нагрузкой — бег на тренажёре в течение 15 мин до появления потоотделения. Результат — положительный: в течение 10 мин после физической нагрузки и на протяжении 45 мин отмечались мелкие, сильно зудящие уртикарные высыпания с окружающей эритемой в области живота, спины, шеи, лица и верхних конечностей.

Диагноз: Хроническая индуцируемая (холинергическая) крапивница.

Данные анамнеза, а также результаты обследования подтвердили индуцируемый характер хронической крапивницы.

Отсутствие эффекта от проводимой терапии $\text{нсН}_1\text{-АГ}$, в том числе в удвоенных дозах, значительно ухудшало качество жизни пациента и влияло на ограничение его физической активности, что и стало поводом для постановки вопроса о назначении анти-IgE-терапии. После одобрения врачебной комиссией предложенной терапии пациенту было начато лечение омализумабом (Ксолар) в дозе 300 мг подкожно каждые 4 недели. В течение первых 24 ч после второй инъекции омализумаба мы наблюдали резкое ухудшение симптомов крапивницы,

которые приняли разлитой характер по всему кожному покрову (до начала терапии уртикарные высыпания были только на верхних конечностях, шее, туловище, лице), что, однако, не повлияло на продолжение лечения по одобренной схеме. Полный ответ был достигнут уже на 10-й неделе. Подобных обострений крапивницы далее за весь период лечения не повторялось. Однако в связи с нарушением режима введения омализумаба (4-недельный перерыв в лечении по объективным причинам — хирургическое вмешательство у пациента на 16-й неделе) отмечен возврат симптомов ХиндК. Именно данный факт позволил скорректировать тактику ведения пациента: длительность курса терапии увеличилась до 12 мес, что в результате привело к полному ответу на 20-й неделе лечения, когда пациент мог свободно выполнять физическую нагрузку любой сложности и длительности, принимал горячий душ без развития симптомов заболевания, при этом подросток не принимал $\text{нсН}_1\text{-АГ}$ уже с 10-й недели терапии.

Клинический случай 2

Больная В., 15 лет. Жалобы на уртикарные высыпания, ангиоотёки на лице с интенсивным зудом на фоне контакта с холодным ветром, при снижении температуры воздуха.

Анамнез жизни. Наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена: у отца поллиноз, эпидермальная аллергия; у матери поллиноз. Раннее развитие по возрасту. Данных за атопический дерматит, лекарственную аллергию не получено. Перенесённые заболевания: ветряная оспа в 15 лет, острые респираторные вирусные инфекции 1–2 раза в год; аппендэктомия в 14 лет. Профилактические прививки согласно Национальному календарю вакцинации, переносимость удовлетворительная.

Анамнез заболевания. С 3 лет страдает сезонным аллергическим риноконъюнктивитом, по поводу чего получает сезонно симптоматическую терапию. С 10 лет выполнено 3 курса аллергенспецифической иммунотерапии с аллергеном берёзы со значимым положительным эффектом по проявлениям поллиноза. С этого же возраста после употребления моркови, яблок, груш, клубники, персиков, орехов — зуд нёба и языка. В 5 лет впервые отмечены уртикарные высыпания на лице и ангиоотёк лица в ответ на воздействие холодного ветра, сохранявшиеся в течение часа. Данные проявления отмечает в осенне-зимний период при снижении температуры воздуха ниже $+12^\circ\text{C}$, а также на фоне интенсивного холодного ветра, т.е. практически ежедневно в холодный сезон. При полной защите лица (когда лицо максимально закрыто платком/шарфом, оставлены только узкие щели для глаз) и непродолжительном пребывании на улице проявления не отмечаются. В течение всего периода заболевания принимает $\text{нсН}_1\text{-АГ}$, однако препараты ни в суточной, ни в уд-

военной дозе не имеют профилактического эффекта холодовой крапивницы. Применение ингибитора лейкотриеновых рецепторов, в том числе в сочетании с нсН_1 -АГ, также неэффективно. Эпизодов рецидивирующей или персистирующей лихорадки, артралгий/артритов не отмечалось.

Осмотр при поступлении: температура тела $36,3^\circ\text{C}$, масса тела 55 кг, рост 168 см. Нормостения. Кожные покровы на момент осмотра чистые. По органам без особенностей.

Лабораторное обследование: в клиническом, биохимическом (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, белок, белковые фракции, общий/прямой билирубин, креатинин, щелочная фосфатаза, глюкоза), иммунологическом (IgA, IgG, IgM, С-реактивный белок, ревматоидный фактор) анализах крови показатели в пределах возрастной нормы. Концентрация общего IgE 534 МЕ/мл при норме до 90 МЕ/мл. Гормоны щитовидной железы (Т4св., Т3св., антитела к тиреопероксидазе, тиреотропин) без отклонений. Антитела к гельминтам и простейшим, аутоантитела (ANA и ANCA), антитела к возбудителям гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции не обнаружены. При аллергологическом обследовании выявлен высокий уровень IgE к берёзе, что согласуется с клиническими проявлениями поллиноза.

Ультразвуковое исследование внутренних органов патологии не выявило.

В отделении проведён провокационный тест с кубиком льда — результат положительный.

Диагноз: Хроническая индуцируемая (холодовая) крапивница. Сезонный персистирующий аллергический риноконъюнктивит, лёгкое течение, ремиссия. Сенсibilизация к пыльце берёзы. Пищевая перекрёстная аллергия.

Данные обследования подтвердили индуцируемый характер ХК. После одобрения врачебной комиссией девочке была начата терапия омализумабом в дозе 300 мг каждые 4 недели. Уже после первой инъекции пациентка отметила значимое улучшение в виде отсутствия уртикарных высыпаний и ангиоотёка лица, а на контакт с холодным ветром отмечалась лишь небольшая, кратковременная, однократно возникающая гиперемия лица, что купировалось самостоятельно без применения антигистаминных препаратов. После второй инъекции был достигнут полный ответ — никаких проявлений на снижение температуры и контакт с холодным ветром, при этом защиты лица не требовалось, антигистаминные препараты не применялись, в том числе и ситуационно. Минимального 6-месячного курса оказалось достаточно для достижения ремиссии холодовой крапивницы, которой девочка страдала в течение 10 лет, при этом после прекращения лечения омализумабом в прохладный весенний период (март) феномена рецидива не наблюдалось, в том числе и в последующие осенне-зимние сезоны.

Обсуждение

Наш опыт применения анти-IgE-терапии у подростков с ХиндК подтверждает эффективность лечения при разных вариантах клинических проявлений. Так, больная с холодовой крапивницей оказалась более курабельной и продемонстрировала полный ответ уже после первой инъекции омализумаба в стандартной дозе 300 мг, а 6-месячного курса лечения было вполне достаточно для достижения устойчивой ремиссии заболевания. Что же касается пациента с холинергической крапивницей, то следует учитывать, что адекватная доза (300 мг) при строгом соблюдении режима (каждые 4 недели) назначения и более длительная терапия (до 12 мес.) омализумабом улучшила исход лечения, несмотря на развитие кратковременного усиления симптомов на фоне введения препарата. Всё это ещё раз подтверждает, что длительность курса лечения следует определять индивидуально у каждого конкретного пациента с тем или иным проявлением ХиндК, а доза препарата 300 мг является эффективной и приемлемой для педиатрической популяции.

У описываемых нами пациентов с ХиндК мы отметили хорошую переносимость терапии, отсутствие побочных реакций наряду с высокой эффективностью, что положительно сказалось на их качестве жизни.

Заключение

Таким образом, при отсутствии чётких рекомендаций по иммунобиологической терапии у детей с ХиндК положительный результат лечения омализумабом, полученный у подростков с холодовой и холинергической крапивницей, может представлять интерес для практикующих врачей, тем более что имеющиеся в литературе описания касаются преимущественно взрослых пациентов с ХиндК.

Дополнительная информация

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

Funding source. This article 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. И.А. Ларькова — обзор литературы, написание текста статьи; В.А. Ревякина — редактирование 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. I.A. Larkova — literature data review, article writing; V.A. Revyakina — article 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.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в Российском аллергологическом журнале.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. Москва: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2019. 57 с.
2. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA-2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticarial // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 7. P. 1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
3. Sánchez J., Amaya E., Acevedo A., et al. Prevalence of inducible urticaria in patients with chronic spontaneous urticaria: associated risk factors // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017. Vol. 5, N 2. P. 464–470. doi: 10.1016/j.jaip.2016.09.029
4. Silpa-archa N., Kulthanan K., Pinkaew S. Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a tropical country // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011. Vol. 25, N 10. P. 1194–1199. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03951

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Ларькова Инна Анатольевна, к.м.н.,
адрес: Россия, 115446, Москва, Каширское шоссе, д. 21;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-0754>;
eLibrary SPIN: 2991-3774; e-mail: inna_larkova@mail.ru

Соавтор:

Ревякина Вера Афанасьевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1149-7927>;
eLibrary SPIN: 4607-0540; e-mail: 5356797@mail.ru

5. Maurer M., Fluhr J.W., Khan D.A. How to approach chronic inducible urticarial // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018. Vol. 6, N 4. P. 1119–1130. doi: 10.1016/j.jaip.2018.03.007
6. Kocatürk E., Can P.K., Akbas P.E., et al. Management of chronic inducible urticaria according to the guidelines: a prospective controlled study // *J Dermatol Sci.* 2017. Vol. 87, N 1. P. 60–69. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.02.283
7. Maurer M., Metz M., Brehler R., et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence // *J Allergy Clin Immunol.* 2018. Vol. 141. P. 638–649. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.032

REFERENCES

1. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists. Moscow: Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Urticaria; 2019. 57 p. (In Russ).
2. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA-2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
3. Sánchez J., Amaya E., Acevedo A., et al. Prevalence of inducible urticaria in patients with chronic spontaneous urticaria: associated risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(2):464–470. doi: 10.1016/j.jaip.2016.09.029
4. Silpa-archa N., Kulthanan K., Pinkaew S. Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a tropical country. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(10):1194–1199. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03951
5. Maurer M., Fluhr JW, Khan DA. How to approach chronic inducible urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1119–1130. doi: 10.1016/j.jaip.2018.03.007
6. Kocatürk E., Can PK, Akbas PE, et al. Management of chronic inducible urticaria according to the guidelines: a prospective controlled study. *J Dermatol Sci.* 2017;87(1):60–69 doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.02.283
7. Maurer M, Metz M, Brehler R, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:638–649. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.032

AUTHORS INFO

Corresponding author:

Inna A. Larkova, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 21 Kashirskoye shosse, 115446 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-0754>;
eLibrary SPIN: 2991-3774; e-mail: inna_larkova@mail.ru

Co-author:

Vera A. Revyakina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1149-7927>;
eLibrary SPIN: 4607-0540; e-mail: 5356797@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1488>

Особенности течения хронической спонтанной крапивницы у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью и гипогаммаглобулинемией

Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, И.В. Данилычева, Е.А. Фролов

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

АННОТАЦИЯ

Хроническая спонтанная крапивница — распространённое заболевание, которое может ассоциироваться с различными аутоиммунными, инфекционными (вирусными, бактериальными, паразитарными) и неинфекционными воспалительными заболеваниями, а также встречаться в симптомокомплексе других заболеваний, таких как первичные иммунодефициты. В настоящее время накапливаются данные об особенностях течения хронической спонтанной крапивницы у пациентов с первичными иммунодефицитами. Среди первичных иммунодефицитов с нарушением синтеза антител в клинической практике особое место занимает общая вариабельная иммунная недостаточность. Для этого заболевания характерны дебют во взрослом возрасте, а также гетерогенность клинических проявлений, в том числе инфекционных и неинфекционных осложнений, которые в совокупности могут послужить фоном для развития хронической спонтанной крапивницы. Заместительная терапия иммуноглобулинами для внутривенного введения является основным методом лечения у таких пациентов, направленным на купирование и профилактику инфекционных осложнений, однако в высоких дозах она может оказывать иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты.

В статье представлены два клинических случая пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью и один клинический случай пациентки с гипогаммаглобулинемией, страдающих хронической рецидивирующей крапивницей. Отмечены особенности влияния заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами на течение крапивницы у данных пациентов. В разделе обсуждение представлены данные мировой литературы и предложены ключевые положения для дальнейшего изучения.

Ключевые слова: хроническая крапивница; гипогаммаглобулинемия; иммуноглобулины для внутривенного введения

Для цитирования: Латышева Т.В., Латышева Е.А., Данилычева И.В., Фролов Е.А. Особенности течения хронической спонтанной крапивницы у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью и гипогаммаглобулинемией // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 4. С. 140–148. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1488>

Clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in patients with Common variable immune deficiency and hypogammaglobulinemia

T.V. Latysheva, E.A. Latysheva, I.V. Danilycheva, E.A. Frolov

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

ABSTRACT

Chronic spontaneous urticaria is a prevalent disease that is associated with various autoimmune, infectious (viral, bacterial, parasitic), and non-infectious inflammatory pathologies, and could occur in the symptom complex of other diseases, such as primary immunodeficiencies. Nowadays, data on the features of chronic spontaneous urticaria in patients with primary immunodeficiencies are accumulating. Common variable immune deficiency takes a special place in clinical practice among primary immunodeficiencies with impaired antibody synthesis and is associated with late-onset in adulthood, as well as the heterogeneity of its clinical manifestations, such as infectious and non-infectious complications, which can serve as a background for chronic urticaria development. Intravenous Immunoglobulin (IVIg) replacement therapy is the mainstay of treatment and prevention of infec-

tious complications in these patients; however, immunomodulatory and anti-inflammatory effects can occur in high doses.

Herein, presented two clinical cases of patients with common variable immune deficiency and one with hypogammaglobulinemia who suffer from chronic spontaneous urticaria. The peculiarities of IVIg replacement therapy at urticaria were noted in these patients. The discussion presents the review of world literature and proposes key features for further investigations.

Keywords: chronic urticaria; hypogammaglobulinemia; immunoglobulins for intravenous administration

For citation: Latysheva TV, Latysheva EA, Danilycheva IV, Frolov EA. Clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in patients with Common variable immune deficiency and hypogammaglobulinemia. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(4):140–148. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1488>

Статья поступила 28.09.2021
Received: 28.09.2021

Принята к печати 19.12.2021
Accepted: 19.12.2021

Опубликована 22.12.2021
Published: 22.12.2021

Актуальность

Хроническая крапивница (ХК) встречается в разных возрастных группах и оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов и членов их семей и является бременем для здравоохранения.

По данным систематического обзора [1], распространённость хронической крапивницы варьирует среди населения в диапазоне от 0,1% в Северной Америке (регион с самой низкой распространённостью заболевания) до 1,4 и 1,5% в местах с наивысшими оценками распространённости — Азия и Латинская Америка соответственно.

Основными клиническими проявлениями ХК являются развитие зудящих волдырей и/или ангиоотёков в период от 6 нед. и более [2].

Согласно руководствам, составленным ведущими мировыми аллергологическими сообществами (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO), принято выделять хроническую спонтанную крапивницу (ХСК) и хроническую индуцируемую крапивницу, которая включает в себя холодовую, холинергическую крапивницу, симптоматический дермографизм и другие формы [3].

В силу своей гетерогенности ХСК представляет большой интерес для изучения, так как может ассоциироваться с различными аутоиммунными, инфекционными (вирусными, бактериальными, паразитарными) и неинфекционными воспалительными заболеваниями, а также встречаться в симптомокомплексе первичных иммунодефицитных состояний (ПИД).

Главная роль в патогенезе крапивницы отводится тучным клеткам и базофилам. Наиболее изученными медиаторами реакции являются гистамин, фактор активации тромбоцитов и цитокины, которые высвобождаются из активированных тучных клеток и базофилов, вызывают расширение и повышение проницаемости мелких кровеносных и лимфатических сосудов дермы, а также воздействуют на периферические сенсорные нейроны, что в совокупности приводит к проникновению плазмы в окружающие ткани и формированию волдыря, ангиоотёка и зуда [4].

На основании клинико-лабораторных данных, накопленных в литературе, в настоящее время принято выделять аутоиммунный I типа (аутоаллергический) и аутоиммунный IIb типа патогенез ХСК. Аутоаллергический тип крапивницы связан с образованием иммуноглобулинов (immunoglobulin, Ig) класса E против различных аутоантигенов, таких как тиреоидная пероксидаза, интерлейкин-24 или двухцепочечная ДНК, которые связывают IgE на тучных клетках и базофилах, что приводит к дегрануляции клеток. Аутоиммунный тип IIb характеризуется наличием антител изотипа IgG (против IgE или его высокоаффинного рецептора Fc RI), активирующих тучные клетки и базофилы, в результате чего происходит высвобождение гистамина. В клинической практике механизм аутореактивности подтверждается положительным кожным тестом с аутосывороткой приблизительно у 25% больных с ХСК [5–7]. Дополнительным фактором, приводящим к хроническому течению ХСК, является нарушение внутриклеточных сигнальных путей с преобладанием процессов активации над процессами ингибирования тучных клеток и базофилов [8].

Особые сложности терапии ХСК возникают у пациентов с коморбидными состояниями, которые, с одной стороны, могут усугублять течение крапивницы, с другой — вносить ограничения по возможным терапевтическим подходам к лечению. При этом коррекция сопутствующей патологии может иметь решающее значение в стабилизации течения ХСК.

По данным некоторых исследований, пациенты с ПИД, особенно пациенты с общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН), имеют более высокий риск развития ХСК [9–12].

Первичные иммунодефициты — это гетерогенная группа генетически детерминированных состояний, приводящих к утрате или нарушению функционирования одного или нескольких звеньев иммунной системы. Наиболее частыми проявлениями ПИД являются рецидивирующие инфекции (бактериальной, вирусной, грибковой и протозойной этиологии), торпидные к стандартным схемам терапии. Среди неинфекционных осложнений

ПИД выделяют аутоиммунные заболевания [13, 14]. В совокупности неконтролируемые инфекции и предрасположенность к аутоиммунным процессам могут послужить фоном для развития ХСК [15–17].

Среди первичных иммунодефицитных состояний в клинической практике ведущую роль занимают ПИД с нарушением синтеза антител, из них около 90% представлены ОВИН — гетерогенным по клиническим фенотипам и основным проявлениям заболеванием, в основе которого лежит нарушение синтеза антител классов IgG, IgA и/или IgM, характеризующимся тяжёлыми (острыми и хроническими), торпидными к стандартным схемам терапии инфекциями, наличием аутоиммунных осложнений и патологической лимфолиферации, а также повышенной предрасположенностью к злокачественным новообразованиям. Частота встречаемости заболевания варьирует от 1:10 000 до 1:100 000 населения. Клинические проявления, как правило, возникают в возрасте 20–40 лет, таким образом, ОВИН является одной из наиболее часто встречающихся нозологических форм ПИД у взрослых [18].

Учитывая редкость первичных иммунодефицитов, в литературе мало данных о характере течения ХСК и эффективности различных схем терапии. Отсутствуют многоцентровые исследования; имеющиеся данные представляют собой описание клинических случаев.

Так, С. V. Santos и М. Yasoub [19] был описан клинический случай тяжёлого течения ХСК у женщины 64 лет, которой проводилась терапия антигистаминными препаратами, системными глюкокортикостероидами (сГКС) *per os*, дапсоном без существенного эффекта. В поисках причин, обуславливающих тяжёлое течение ХСК, авторы обратили внимание на частые, плохо поддающиеся стандартным схемам терапии инфекции. После выполнения общеклинического обследования был выставлен диагноз ОВИН и инициирована терапия внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ). На фоне регулярной заместительной терапии удалось достичь ремиссии ХСК [19].

По данным Р. Comberlati с соавт. [20], терапия ВВИГ не всегда имеет положительное влияние на течение ХСК. Авторами описан клинический случай тяжёлого течения ХСК у пациентки с впервые выявленным ПИД. В анамнезе помимо тяжёлого торпидного течения ХСК также обращали на себя внимание частые инфекции респираторного тракта. Учитывая отсутствие эффекта от стандартных схем терапии, с целью поиска причин, способных обуславливать тяжёлое течение крапивницы, было проведено комплексное обследование, в ходе которого выявлены значительное снижение концентрации IgG и IgM в сыворотке крови и слабый поствакцинальный иммунный ответ. Показатели Т-клеточного звена находились в пределах референсных значений. По-

лученные данные стали основанием для постановки диагноза ОВИН.

Основным методом лечения ОВИН является заместительная терапия иммуноглобулином человека нормальным для внутривенного введения (ВВИГ). Учитывая противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект данной группы препаратов [21, 22], их контроль над инфекциями, а также имеющиеся в литературе данные об эффективности ВВИГ в терапии ХСК, авторы возлагали надежды на стабилизацию ХСК на фоне плановой терапии ВВИГ. Однако приём антигистаминных препаратов в увеличенной дозе на фоне ежемесячной терапии ВВИГ в заместительной и иммуномодулирующей дозе (0,8 г/кг массы тела) не позволил стабилизировать течение крапивницы. Ремиссия ХСК была достигнута только через 2 года после инициации терапии омализумабом.

В наше поле зрения попали три пациента с ХСК тяжёлого течения и гипогаммаглобулинемией, у двоих из них в процессе обследования был установлен диагноз ОВИН.

Описание клинических случаев

Клинический случай 1

Пациентка С., 65 лет.

Из анамнеза: до 34 лет считала себя здоровой. В 34 года (в 1988 г.) выявлена карцинома щитовидной железы, проведены оперативное лечение, химио- и радиотерапия. С 39 лет стала отмечать частые острые респираторные вирусные инфекции (до 6–10 раз в год и более), рецидивирующие синуситы, гнойные бронхиты, торпидные к стандартным схемам антибактериальной терапии, с 41 года — рецидивирующие пневмонии до 2 раз в год.

В ноябре 2010 г. (55 лет) проведено стационарное лечение по поводу диссеминированного туберкулёза лёгких. Назначались рифампицин, изониазид, этамбутол совместно с приёмом преднизолона в дозе 10 мг/сут в течение 2 мес, затем преднизолон был отменён, противотуберкулёзная терапия проводилась в течение 1 года. В межгоспитальном периоде сохранялись рецидивирующие обострения хронического бронхита, синусита и пневмонии.

С июля 2013 г. (58 лет) страдает ХСК тяжёлого течения. Высыпания ежедневные, обильные, с выраженным кожным зудом. Периодически возникали ангиоотёки, в том числе в области головы и шеи. Проведённая терапия (глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты) с кратковременным положительным эффектом.

В 2014 г. (59 лет) пациентка поступила в ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» в связи с обострением крапивницы.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования. По результатам ал-

лергологического обследования данных за наличие атопии не выявлено, получен положительный кожный тест с аутосывороткой: уровень общего IgE <5,0 ед/мл (норма 15–130).

При дальнейшем иммунологическом обследовании у пациентки были выявлены гипогаммаглобулинемия (IgG 300 мг/дл, IgA 50 мг/дл), нарушение поствакцинального иммунного ответа, снижение переключённых В-клеток памяти, выставлен диагноз: «Первичный иммунодефицит: общая переменная иммунная недостаточность».

Лечение. На момент обследования терапия омализумабом была недоступна. Учитывая нестабильное течение инфекционного процесса, назначение циклоспорина или метотрексата не представлялось возможным, в связи с чем пациентке были назначены сГКС, антигистаминные препараты 2-го поколения в эскалированной дозе (2 таблетки/сут). На фоне проводимой терапии течение крапивницы временно стабилизировалось, однако полной ремиссии достичь не удалось.

После подтверждения диагноза ОВИН без отмены сГКС и антигистаминных препаратов в эскалированной дозе была инициирована пожизненная ежемесячная заместительная терапия ВВИГ в дозе 0,4 г/кг массы тела с интервалом введения 1 раз в 4 нед.

Исход и результаты последующего наблюдения. На фоне добавления ВВИГ после достижения целевых уровней IgG (через 4 мес от начала заместительной терапии) была достигнута стойкая ремиссия крапивницы, которая сохранялась после полной отмены сГКС.

В настоящее время на фоне регулярной заместительной терапии крапивница не беспокоит, рецидивы отмечаются при пропуске планового введения иммуноглобулинов и купируются приёмом антигистаминных препаратов в стандартной дозировке.

Клинический случай 2

Пациентка А., 58 лет.

Считает себя больной с января 2019 г. (56 лет), когда впервые после употребления в пищу продуктов-гистаминолибераторов развились отёк языка и затруднение дыхания, речи. Самостоятельно принимала антигистаминные препараты (цетиризин/лоратадин, суммарно до 5 таблетки/сут), отёк купирован в течение суток. В дальнейшем отёки мягких тканей лица, кистей, стоп стали возникать без видимых причин с периодичностью 1 раз в 1–2 мес.

В сентябре 2019 г. проводилось аллергологическое обследование, по результатам которого IgE к пищевым аллергенам в крови не выявлено. В октябре 2019 г. находилась на стационарном лечении в ЦКБ РАН. При поступлении развились отёк и гиперемия стенок зева и глотки, стекловидный отёк uvula, генерализованные уртикарные высыпания.

В ходе обследования выявлено повышение уровня С-реактивного белка. Проводилась сГКС и антигистаминная терапия с положительным эффектом. В течение дальнейших 2 мес крапивница и ангиоотёки рецидивировали еженедельно. Назначались H₁-антигистаминные препараты 2-го поколения в стандартной дозе, трижды внутримышечно вводился дексаметазон в дозе 4–8 мг. Уртикарные высыпания сохранялись до 2 сут на фоне приёма антигистаминных препаратов в стандартной дозе, отёки, а также высыпания купировались через несколько часов после введения сГКС.

В феврале 2021 г. (58 лет) пациентка госпитализирована в клинику Института иммунологии. При сборе анамнеза стало известно о частых рецидивах хронического бронхита и пневмониях в течение последних 2–3 лет.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования. При обследовании выявлено снижение гамма-фракции белка в периферической крови до 7,1% (норма 11,1–18,8), иммуноглобулина G до 666 мг/дл (норма 900–1800); иммуноглобулины А и М в норме; повышение уровня С-реактивного белка до 11,9 мг/дл (норма <5), положительный кожный тест с аутосывороткой, общий IgE 51 МЕ/мл (норма 15–130).

Дифференциальный диагноз. По данным клинической картины, анамнеза и результатов проведённого обследования выставлен диагноз: «Хроническая спонтанная крапивница, ангиоотёки. Гипогаммаглобулинемия неуточнённая». При общеклиническом обследовании причину изолированного снижения IgG выявить не удалось, рекомендовано динамическое наблюдение.

Лечение. В отделении проводилась терапия H₁-антигистаминными препаратами с двукратным увеличением дозы. Учитывая торпидное течение крапивницы, снижение уровня IgG, частые обострения хронического бронхита в анамнезе, к плановой терапии добавлены ВВИГ, которые вводились однократно в суммарной дозе 10 г. Поскольку диагноз ПИД не подтверждён, пациент не мог быть обеспечен препаратами ВВИГ, и доза была выбрана исходя из материальных возможностей пациента.

Исход и результаты последующего наблюдения. На фоне проводимой терапии интенсивность уртикарных высыпаний и ангиоотёков уменьшилась, однако полностью достичь контроля над симптомами крапивницы не удалось. В марте 2021 г. на фоне стресса (связанного с переездом) крапивница вновь приобрела рецидивирующее течение, обострения купировались введением дексаметазона. Начат курс иммунобиологической терапии омализумабом в дозе 300 мг 1 раз в 4 нед., на фоне которого в течение 4 мес сохраняется стойкая ремиссия крапивницы. Планируется контрольное иммунологическое обследование.

Клинический случай 3

Пациент Г., 16 лет.

Анамнез заболевания: в раннем возрасте рос и развивался согласно возрастным нормам. С 4 лет стали отмечаться ежемесячные острые респираторные вирусные инфекции, трахеобронхиты 2 раза в год, пневмонии 1 раз в год. При каждом обострении назначались системные антибактериальные препараты. В 5 лет проходил обследование в клинко-диагностическом центре г. Самары, впервые выявлен низкий уровень IgA.

В возрасте 8 лет стационарное лечение в ДГКБ № 1 г. Самары с диагнозом «Сепсис. Первичный иммунодефицит: селективный дефицит IgA». При обследовании выявлены гепатоспленомегалия, тромбоцитопения (до 44 тыс. кл/мкл), повышение аланинаминотрансферазы до 313 ЕД/л (норма <45), аспартатаминотрансферазы до 863 ЕД/л (норма <40) при поступлении. Проводились костномозговая пункция с целью исключения гемобластозов, диагностическая лапароскопия для оценки изменений и нарушений функции печени. Диагноз до конца не верифицирован, биопсия печени не проводилась из-за угрозы кровотечения. Состояние стабилизировано на фоне усиленной антибактериальной, гепатопротекторной терапии, дополнительного введения альбумина и ВВИГ, уровень тромбоцитов и печёночных трансаминаз нормализовался.

Период с 8 до 14 лет был относительно благополучным. С 9 лет наблюдался у аллерголога-иммунолога по месту жительства с диагнозом «Бронхиальная астма, атопическая форма. Аллергический риноконъюнктивит, сенсibilизация к пыльцевым и эпидермальным аллергенам». Кожные тесты не проводились. При исследовании антиген-специфических IgE в крови (тест-система неизвестна) сенсibilизации к основным ингаляционным аллергенам не выявлено. В настоящее время данных за наличие аллергического риноконъюнктивита нет; бронхиальная астма расценивается как неаллергическая. Уровень общего IgE 6 МЕ/мл (норма 15–130).

В августе 2018 г. (14 лет) на фоне удовлетворительного общего самочувствия и без чётких провоцирующих факторов впервые развилась крапивница. В связи с недостаточным эффектом от приёма антигистаминных препаратов 2-го поколения в стандартной дозе пациент неоднократно находился на стационарном лечении по месту жительства, где проводились короткие курсы сГКС-терапии с временным положительным эффектом. Учитывая длительное (более 6 нед.) течение заболевания, выставлен диагноз ХСК.

В январе 2019 г. (15 лет) к явлениям крапивницы присоединился эссенциальный тремор рук. В апреле-мае 2019 г. на фоне внутривенного введения преднизолона отмечалось торпидное волнообразное течение крапивницы. В связи с невозможностью достижения контроля крапивницы без использования

сГКС пациент переведён на пероральный приём преднизолона (до 65 мг/сут). На этом фоне развился синдром Иценко–Кушинга, присоединились боли в суставах кистей рук, стоп (отёчных и горячих на ощупь), пациент с трудом совершал сгибательные движения. Преднизолон был постепенно отменён. Впервые был отмечен необычный характер высыпаний: в стадии регрессии элементы приобретали синюшный оттенок.

В июле 2019 г. после полной отмены сГКС инициирована терапия омализумабом в дозе 300 мг 1 раз в 4 нед. в течение 3 мес с неоднозначным эффектом. Отмечалась стойкая ремиссия крапивницы вместе с ухудшением общего самочувствия: головной болью, слабостью, потливостью, повышением артериального давления, усилением болей в суставах конечностей, развитием эпизодов носовых кровотечений, в связи с чем в октябре 2019 г. омализумаб был отменён и назначен приём антигистаминных препаратов в стандартной дозировке. При попытках повторного введения омализумаба вышеуказанные жалобы, со слов матери, появлялись вновь. После отмены препарата болевой синдром и носовые кровотечения перестали беспокоить, ремиссия крапивницы сохранялась в течение 4 мес.

В октябре 2019 г. наблюдалось обострение бронхиальной астмы (ранее на фоне проведения сГКС-терапии, иммунобиологической терапии омализумабом бронхиальная астма контролировалась), подобрана базисная терапия (вилантерол + флутиказона фуоат по 1 ингаляции/сут).

С февраля 2020 г. (15 лет) — очередное обострение крапивницы, в связи с чем был направлен в ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» для определения дальнейшей тактики лечения.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования. Кожные скарификационные тесты с ингаляционными аллергенами отрицательные, получен положительный кожный тест с аутосывороткой. На основании клинко-анамнестических данных, а также результатов иммунологического обследования (IgG 387 мг/дл, IgM 24 мг/дл, IgA <6 мг/дл, снижение уровня переключённых В-клеток памяти) выставлен диагноз: «Первичный иммунодефицит: общая вариабельная иммунная недостаточность».

Лечение. В отделении проводилась сГКС-терапия, приём антигистаминных препаратов 2-го поколения в двукратной дозе с положительным эффектом. Иницирована ежемесячная заместительная терапия ВВИГ в дозе 35 г (0,4 г/кг) 1 раз в 4 нед. На фоне терапии была достигнута ремиссия ХСК с отменой сГКС.

В межгоспитальном периоде отмечалось стабильное состояние с появлением небольшого количества уртикарных элементов. На следующие сутки после планового введения ВВИГ возникли ломота, боль

в суставах кистей и стоп, местное повышение температуры кожных покровов.

В сентябре 2020 г. пациент повторно поступил в ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии». С учётом выраженного суставного синдрома к плановой терапии добавлены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в стандартной дозировке. Несмотря на то, что НПВП часто ухудшают течение крапивницы (являются одним из основных триггерных факторов), добавление НПВП к плановому введению ВВИГ привело к полному контролю над симптомами ХСК.

Дифференциальный диагноз. С целью дифференциальной диагностики проведена биопсия уртикарного элемента: по её результатам нельзя исключить уртикарный васкулит. Пациент консультирован ревматологом в ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва): чётких данных за наличие аутоиммунного заболевания не выявлено.

Исход и результаты последующего наблюдения. В межгоспитальном периоде пациент самостоятельно отменил приём НПВП, после чего вновь стали отмечаться рецидивы крапивницы, менее интенсивные, которые случались в дни планового введения ВВИГ.

Начиная с февраля 2021 г. (16 лет) крапивница стала проявляться ежедневно: за месяц отмечено 3 эпизода ангиоотёка верхней губы. Участились носовые кровотечения (до 2 раз/нед.). Пациент принимал антигистаминные препараты 2-го поколения в четырёхкратной дозе без видимого улучшения.

В период госпитализации (март-апрель 2021 г.) на фоне регулярной терапии ВВИГ повторно инициирована терапия НПВП (нимесулид 200 мг/сут), однако стабильного течения крапивницы без использования сГКС в настоящее время достичь не удалось. С учётом того, что клинические проявления крапивницы сопровождаются развитием суставного синдрома и эпизодами субфебрильной температуры тела, проводилась дифференциальная диагностика с целью исключения аутовоспалительного заболевания. Пациент повторно консультирован ревматологом, на момент осмотра данных за аутовоспалительное заболевание не получено. Молекулярно-генетическое исследование (полное секвенирование экзона) находится в работе.

Достоверно оценить характер реакции на омализумаб в настоящее время не представляется возможным, так как мы можем руководствоваться данными, представленными исключительно со слов пациента. Вероятнее всего, описанные симптомы могут быть проявлением сопутствующей патологии. Учитывая хороший терапевтический эффект омализумаба в анамнезе, планируется оценить состояние пациента на фоне анти-IgE-терапии в условиях стационарного наблюдения.

Обсуждение

Одними из первых в мировой литературе к вопросу о лечении и проявлениях хронической крапивницы у пациентов с ОВИН подошли А. Altschul и С. Cunningham-Rundles в 2002 г. [23]. В своём докладе, основанном на большой выборке пациентов с ОВИН ($n=256$), авторами было представлено 6 клинических случаев ХСК у пациентов с ОВИН. У каждого из этих пациентов отмечалось значительное снижение уровней IgG и IgA в сыворотке крови. На фоне проведения ежемесячной заместительной терапии ВВИГ у 4 из 6 пациентов сохранялась полная ремиссия крапивницы. На основании полученных клиничко-лабораторных данных, а также более ранних исследований авторы предположили, что эффективность терапии ВВИГ и в отношении крапивницы может быть связана с противовоспалительным действием данных препаратов, в особенности у пациентов с аутоиммунными проявлениями и наличием аутоантител к альфа-цепи высокоаффинного рецептора IgE (FcεRIα). Явления хронической крапивницы у данных пациентов рассматривались в симптомокомплексе ОВИН [23].

А.Ф. Smith с соавт. [24] в 2008 г. описали клинический случай 15-летнего мальчика с длительным (более 4 мес) течением ХСК, торпидной к терапии антигистаминными препаратами, на фоне рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей, отитов. В образце биопсии кожного элемента была выявлена поверхностная периваскулярная, лимфоцитарная, нейтрофильная и эозинофильная инфильтрация с большим количеством полиморфноядерных клеток. В составе терапии использовался колхицин, дапсон без видимого эффекта. Течение крапивницы удалось стабилизировать лишь на фоне приёма сГКС в высоких дозах, при которых у пациента стали отмечаться головные боли, лихорадка, светобоязнь, боль в горле, ухе и боли животе. В дальнейшем у ребёнка было выявлено снижение уровня IgG до 225 мг/дл (норма 596–1584) и IgA до 38 мг/дл (норма 71–350), выставлен диагноз: «Первичный иммунодефицит: общая вариабельная иммунная недостаточность». Спустя 3 мес от начала ежемесячной заместительной терапии ВВИГ была отмечена стойкая ремиссия крапивницы; купированы симптомы лихорадки, головной боли, недомогания, болей в ушах и в горле. На основании общего положительного действия авторы сделали вывод об эффективности терапии препаратами ВВИГ в отношении ХСК [24].

В исследовании В. Frossi и соавт. [25], опубликованном в 2018 г., приняли участие три пациента с ОВИН и ХСК, торпидной к терапии антигистаминными препаратами. У одного из пациентов был выявлен положительный кожный тест с ауто-сывороткой. На фоне проведения ежемесячной

заместительной терапии ВВИГ и введения омализумаба в дозе 300 мг каждые 4 нед. у пациента с наличием аутореактивности была достигнута стойкая ремиссия крапивницы, в то время как у двух других сохранялись рецидивы крапивницы в период инфекционных проявлений.

В настоящее время продолжают накапливаться данные о течении ХСК у пациентов с гипогаммаглобулинемией. В популяции наблюдаемых нами пациентов с тяжёлым течением ХСК были выявлены 3 пациента с нарушением антителопродукции, двоим из которых был выставлен диагноз ОВИН. Терапия ВВИГ была добавлена в комплекс лечения, на фоне чего у одного пациента была достигнута полная ремиссия ХСК, у второго отмечался временный эффект, у третьего достичь ремиссии не удалось. Необходимо отметить, что пациентка с частичным эффектом на введение ВВИГ (клинический случай № 2) получала данную терапию однократно, в неполной терапевтической дозе, что не позволяет однозначно оценить эффект лечения.

Наши наблюдения позволяют сделать вывод о том, что тяжёлое течение ХСК в сочетании с рецидивирующими торпидными к стандартным схемам терапии инфекциями, может быть симптомом ПИД. Своевременная постановка диагноза ПИД кардинальным образом меняет подходы к терапии, а инициация ВВИГ для таких пациентов является жизненно необходимой и позволяет предотвратить у них развитие потенциально жизнеугрожающих инфекций и преждевременной гибели и инвалидизации. Кроме того, обладая противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом, ВВИГ в ряде случаев могут оказать положительное влияние на течение ХСК. Механизм реализации иммуномодулирующего ответа основан на способности иммуноглобулина G связываться с микробными антигенами, ускоряя их выведение и уменьшая количество циркулирующих иммунных комплексов, а также неспецифически ингибировать Fc-рецепторы на поверхности фагоцитов, изменяя ход иммунной реакции в сторону супрессии [26–28].

Заключение

Несмотря на то, что ВВИГ не входят в алгоритм терапии ХСК, благодаря их использованию иногда удается достичь стойкой ремиссии заболевания. В ряде случаев течение ХСК следует рассматривать в симптомокомплексе первичного иммунодефицитного состояния. Заместительная терапия препаратами ВВИГ позволяет стабилизировать течение крапивницы у пациентов с гипогаммаглобулинемией и ОВИН. Механизмы влияния ВВИГ на течение крапивницы у пациентов с ПИД до конца не изучены. Эффект в среднетерапевтических дозах (0,4–0,6 г/кг) может быть обусловлен как следствием контроля над очагами хронической инфекции,

так и наличием антиидиотипических антител. Терапия ВВИГ в высоких дозах (1,0–2,0 г/кг массы тела) оказывает эффект за счёт иммуномодулирующего действия у пациентов с аутоиммунными механизмами развития ХСК, подавляя аутоагрессию, однако в связи с малой выборкой требуются дальнейшие исследования.

Дополнительная информация

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

Funding source. This article 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. Т.В. Латышева — курация пациентов, обзор и анализ литературных источников, редактирование текста статьи; Е.А. Латышева, И.В. Данилычева — курация, лечение и отбор пациентов, обзор и анализ литературных источников, подготовка и редактирование текста статьи; Е.А. Фролов — обзор литературных источников, сбор и анализ литературных данных, написание текста и редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. T.V. Latysheva — curation, literature review, analysis of literary sources, editing the text of articles; E.A. Latysheva, I.V. Danilycheva — supervision, treatment and selection of patients, literature review, analysis of literary sources, preparation and editing of the text of articles; E.A. Frolov — literature review, collection and analysis of literary sources, writing text and editing articles. All authors made a substantial contributions to the development of the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, the conduct of research, drafting and revising the work, final approval of the version to be published, read and approved the final version before publication, and agree to be responsible for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты добровольно подписали информационное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в Российском аллергологическом журнале.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Fricke J., Ávila G., Keller T., et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 2. P. 423–432. doi: 10.1111/all.14037
- Данилычева И.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы // *Российский аллергологический журнал*. 2016. № 1. С. 38–46.
- 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
- Микрюкова Н.В., Калинина Н.М. Иммунопатогенез хронической крапивницы у взрослых (научный обзор) // *Профилактическая и клиническая медицина*. 2020. № 3. С. 77–85.
- Данилычева И.В. Аутоиммунная крапивница // *Доктор. Ру*. 2010. № 2. С. 41–44.
- Konstantinou G.N., Asero R., Maurer M., et al. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria // *Allergy*. 2009. Vol. 64, N 9. P. 1256–1268. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02132.x
- Altrichter S., Peter H.J., Pisarevskaja D., et al. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase — a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? // *PloS One*. 2011. Vol. 6, N 4. P. e14794. doi: 10.1371/journal.pone.0014794
- Bracken S.J., Abraham S., MacLeod A.S. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria // *Front Immunol*. 2019. N 10. P. 627. doi: 10.3389/fimmu.2019.00627
- Abolhassani H., Amirkashani D., Parvaneh N., et al. Autoimmune phenotype in patients with common variable immunodeficiency // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013. Vol. 23, N 5. P. 323–329.
- Cunningham-Rundles C. Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency // *J Clin Immunol*. 2008. Vol. 28, Suppl 1. P. 42–45. doi: 10.1007/s10875-008-9182-7
- Azizi G., Tavakol M., Rafiemanesh H., et al. Autoimmunity in a cohort of 471 patients with primary antibody deficiencies // *Expert Rev Clin Immunol*. 2017. Vol. 13, N 11. P. 1099–1106. doi: 10.1080/1744666X.2017.1384312
- Xiao X., Miao Q., Chang C., et al. Common variable immunodeficiency and autoimmunity — an inconvenient truth // *Autoimmun Rev*. 2014. Vol. 13, N 8. P. 858–864. doi: 10.1016/j.autrev.2014.04.006
- Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification // *J Clin Immunol*. 2020. Vol. 40. P. 66–81. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x
- Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты: учебное пособие. Москва: ИндексМед Медиа, 2020. 791 с.
- Hide M., Francis D.M., Grattan C., et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria // *N Engl J Med*. 1993. Vol. 328, N 22. P. 1599–1604. doi: 10.1056/NEJM199306033282204
- Greaves M. Chronic urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 2000. Vol. 105, N 4. P. 664–672. doi: 10.1067/mai.2000.105706
- Kolkhir P., Borzova E., Grattan C., et al. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: a systematic review // *Autoimmun Rev*. 2017. Vol. 16, N 12. P. 1196–1208. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.003
- Латышева Е.А. Первичные иммунодефициты у взрослых: особенности диагностики и лечения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2019. 48 с.
- Santos C.V., Yacoub M. Chronic urticaria and common variable immunodeficiency (CVID): an association to remember // *BMJ Case Rep*. 2021. Vol. 14, N 2. P. e239733. doi: 10.1136/bcr-2020-239733
- Comberiati P., Costagliola G., Carli N., et al. Refractory chronic spontaneous urticaria treated with omalizumab in an adolescent with common variable immunodeficiency // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 1700. doi: 10.3389/fimmu.2019.01700
- Samuelsson A., Towers T.L., Ravetch J.V. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor // *Science*. 2001. Vol. 291, N 5503. P. 484–486. doi: 10.1126/science.291.5503.484
- Nimmerjahn F., Ravetch J.V. The antiinflammatory activity of IgG: the intravenous IgG paradox // *J Exp Med*. 2007. Vol. 204, N 1. P. 11–15. doi: 10.1084/jem.20061788
- Altschul A., Cunningham-Rundles C. Chronic urticaria and angioedema as the first presentations of common variable immunodeficiency // *J Allergy Clin Immunol*. 2002. Vol. 110, N 4. P. 664–665. doi: 10.1067/mai.2002.127002
- Smith A.A., Humphrey J., McAuley J.B., et al. Common variable immunodeficiency presenting as chronic urticaria // *J Am Acad Dermatol*. 2008. Vol. 59, N 2, Suppl 1. P. S40–S41. doi: 10.1016/j.jaad.2007.09.011
- Frossi B., De Carli R., De Carli M. Chronic spontaneous urticaria in patients with common variable immunodeficiency // *EMJ*. 2018. Vol. 3, N 4. P. 95–102.
- Чечеткин А.В., Бессмельцев С.С., Романенко Н.А. Применение внутривенного иммуноглобулина человека (иммуновенина) в клинической практике. Методические рекомендации. Санкт-Петербург, 2017. 7 с.
- Samuelsson A., Towers T.L., Ravetch J.V. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor // *Science*. 2001. Vol. 291, N 5503. P. 484–486. doi: 10.1126/science.291.5503.484
- Asero R. Are IVIG for chronic unremitting urticaria effective? // *Allergy*. 2000. Vol. 55, N 11. P. 1099–1101. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00829.x

REFERENCES

- Fricke J, Ávila G, Keller T, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75(2):423–432. doi: 10.1111/all.14037
- Danilycheva IV, Ilyina NI, Luss LV, et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of urticaria. *Russian Allergol J*. 2016;(1):38–46. (In Russ).
- 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
- Mikryukova NV, Kalinina NM. Immunopathogenesis of chronic urticaria in adults (scientific review). *Preventive Clin Med*. 2020;(3):77–85. (In Russ).
- Danilycheva IV. Autoimmune urticaria. *Doctor. Ru*. 2010;(2):41–44. (In Russ).
- Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, et al. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum

- skin test in urticaria. *Allergy*. 2009;64(9):1256–1268. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02132.x
7. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, et al. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase — a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One*. 2011;6(4):e14794. doi: 10.1371/journal.pone.0014794
 8. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol*. 2019;10:627. doi: 10.3389/fimmu.2019.00627
 9. Abolhassani H, Amirkashani D, Parvaneh N, et al. Autoimmune phenotype in patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(5):323–329.
 10. Cunningham-Rundles C. Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2008;28(1):42–45. doi: 10.1007/s10875-008-9182-7
 11. Azizi G, Tavakol M, Rafiemanesh H, et al. Autoimmunity in a cohort of 471 patients with primary antibody deficiencies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(11):1099–1106. doi: 10.1080/1744666X.2017.1384312
 12. Xiao X, Miao Q, Chang C, et al. Common variable immunodeficiency and autoimmunity — an inconvenient truth. *Autoimmun Rev*. 2014;13(8):858–864. doi: 10.1016/j.autrev.2014.04.006
 13. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol*. 2020;40:66–81. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x
 14. Kondratenko IV, Bologov AA. Primary immunodeficiency: textbook. Moscow: Media Index; 2020. 791 p. (In Russ).
 15. Hide M, Francis DM, Grattan C, et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med*. 1993;328(22):1599–1604. doi: 10.1056/NEJM199306033282204
 16. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(4):664–672. doi: 10.1067/mai.2000.105706
 17. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, et al. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017;16(12):1196–1208. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.003
 18. Latysheva EA. Primary immunodeficiency in adults: features of diagnosis and treatment [dissertation abstract]. Moscow; 2019. 48 p. (In Russ).
 19. Santos CV, Yacoub M. Chronic urticaria and common variable immunodeficiency (CVID): an association to remember *BMJ Case Rep*. 2021;14(2):e239733. doi: 10.1136/bcr-2020-239733
 20. Comberiati P, Costagliola G, Carli N, et al. G Refractory chronic spontaneous urticaria treated with omalizumab in an adolescent with common variable immunodeficiency. *Front Immunol*. 2019;10:1700. doi: 10.3389/fimmu.2019.01700
 21. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science*. 2001;291(5503):484–486. doi: 10.1126/science.291.5503.484
 22. Nimmerjahn F, Ravetch JV. The antiinflammatory activity of IgG: the intravenous IgG paradox. *J Exp Med*. 2007;204(1):11–15. doi: 10.1084/jem.20061788
 23. Altschul A, Cunningham-Rundles C. Chronic urticaria and angioedema as the first presentations of common variable immunodeficiency *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(4):664–665 doi: 10.1067/mai.2002.127002
 24. Smith AA, Humphrey J, McAuley JB, et al. Common variable immunodeficiency presenting as chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(2 Suppl 1):S40–S41. doi: 10.1016/j.jaad.2007.09.011
 25. Frossi B, De Carli R, De Carli M. Chronic spontaneous urticaria in patients with common variable immunodeficiency. *EMJ*. 2018;3(4):95–102.
 26. Chechetkin AV, Bessmeltsev SS, Romanenko NA. The use of intravenous human immunoglobulin (immunovenin) in clinical practice. Methodological recommendations. Saint Petersburg; 2017. 7 p. (In Russ).
 27. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science*. 2001;291(5503):484–486. doi: 10.1126/science.291.5503.484
 28. Asero R. Are IVIG for chronic unremitting urticaria effective? *Allergy*. 2000;55(11):1099–1101. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00829.x

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Фролов Евгений Александрович;

адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0800-5960>;

eLibrary SPIN: 5963-4062;

e-mail: frolovevgeny@rambler.ru

Соавторы:

Латышева Татьяна Васильевна, д.м.н., профессор;

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

eLibrary SPIN: 8929-7644;

e-mail: tv.latysheva@nrcii.ru

Латышева Елена Александровна, д.м.н.;

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

eLibrary SPIN: 2063-7973;

e-mail: ea.latysheva@nrcii.ru

Данилычева Инна Владимировна, к.м.н.;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8279-2173>;

eLibrary SPIN: 4547-3948;

e-mail: ivdanylicheva@mail.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Evgeny A. Frolov, MD;

address: 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0800-5960>;

eLibrary SPIN: 5963-4062;

e-mail: frolovevgeny@rambler.ru

Co-authors:

Tatiana V. Latysheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

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

eLibrary SPIN: 8929-7644;

e-mail: tv.latysheva@nrcii.ru

Elena A. Latysheva, MD, Dr. Sci. (Med.);

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

eLibrary SPIN: 2063-7973;

e-mail: ea.latysheva@nrcii.ru

Inna V. Danilycheva, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8279-2173>;

eLibrary SPIN: 4547-3948;

e-mail: ivdanylicheva@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1494>

Хроническая спонтанная крапивница или уртикарный васкулит?

И.В. Дорофеева, И.В. Данильчева, А.Е. Шульженко

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

АННОТАЦИЯ

Хроническая спонтанная крапивница — самопроизвольное появление волдырей, ангионевротического отёка или того и другого в течение >6 недель. Заболевание поражает до 0,5–5% населения, преимущественно женщин. Спонтанное появление волдырей и/или ангиоотёков, сильный кожный зуд приводят к депрессии и тревоге, нарушению сна, сексуальной дисфункции, ограничению в повседневной жизни и работе. Под маской хронической спонтанной крапивницы иногда протекают другие заболевания, одним из которых является уртикарный васкулит. Уртикарный васкулит — это васкулит мелких сосудов кожи, который характеризуется длительно сохраняющимися уртикарными высыпаниями на коже в сочетании с гистопатологическими признаками лейкоцитокластического васкулита. Дифференциальная диагностика хронической спонтанной крапивницы и уртикарного васкулита проводится в случае атипичной клинической картины крапивницы. Уртикарные элементы сохраняются дольше 24 ч, часто сопровождаются жжением и болью, оставляют после себя пурпуру или резидуальную гиперпигментацию.

В данной статье описан случай уртикарного васкулита у пациентки, потребовавший проведения дифференциальной диагностики хронической спонтанной крапивницы и уртикарного васкулита через несколько лет от начала заболевания. Проведено успешное лечение комбинацией антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов, гидроксихлорохина и омализумаба.

Ключевые слова: уртикарный васкулит; хроническая спонтанная крапивница; клинический случай

Для цитирования: Дорофеева И.В., Данильчева И.В., Шульженко А.Е. Хроническая спонтанная крапивница или уртикарный васкулит? // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 4. С. 149–155. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1494>

Chronic spontaneous urticaria or urticarial vasculitis?

I.V. Dorofeeva, I.V. Danilycheva, A.E. Shulzhenko

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

ABSTRACT

Chronic spontaneous urticaria is the spontaneous appearance of blisters, angioedema, or both for >6 weeks that affects up to 0.5%–5% of the population, mainly females. Spontaneous wheals and/or angioedema, severe skin itching that leads to depression and anxiety, sleep disturbances, sexual dysfunction, and activity of daily life and work restrictions. Other diseases sometimes occur under the guise of chronic spontaneous urticaria.

Urticarial vasculitis is a vasculitis of the small skin vessels, characterized by the duration of persistent skin rashes in combination with histopathological features of leukocytoclastic vasculitis. Differential diagnosis of chronic spontaneous urticaria and urticarial vasculitis is conducted in the case of an atypical clinical picture of urticaria. Wheals lasted for >24 h, often accompanied by burning and pain, and leaving behind purpura or residual hyperpigmentation.

Herein, described a case of urticarial vasculitis in a patient that required a differential diagnosis of chronic spontaneous urticaria and urticarial vasculitis several years after the disease onset. Successful treatment was conducted with a combination of antihistamines, glucocorticosteroids, hydroxychloroquine, and omalizumab.

Keywords: chronic spontaneous urticarial; urticarial vasculitis; case report

For citation: Dorofeeva IV, Danilycheva IV, Shulzhenko AE. Chronic spontaneous urticaria or urticarial vasculitis? *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(4):149–155. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1494>

Статья поступила 16.11.2021
Received: 16.11.2021

Принята к печати 03.12.2021
Accepted: 03.12.2021

Опубликована 20.12.2021
Published: 20.12.2021

Введение

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) — самопроизвольное появление волдырей и/или ангионевротического отёка в период от 6 и более недель — до сих пор остаётся актуальной проблемой для врача и пациента [1].

ХСК поражает до 0,5–5% населения, преимущественно женщин [2]. Средняя продолжительность ХСК бывает разной [3], во взрослой популяции оценивается в $11,5 \pm 10,8$ года [4–14].

Спонтанное появление волдырей и/или ангиоотёков, сильный кожный зуд приводят к депрессии и тревоге, нарушению сна, сексуальной дисфункции, ограничению в повседневной жизни и работе. Пациенты с ХСК живут в постоянном ожидании появления волдырей и ангионевротического отёка, в страхе удушья, многие теряют ощущение контроля над своей жизнью [14]. Таким образом, ХСК и другие формы хронической крапивницы существенно снижают качество жизни и могут быть отнесены к группе тяжёлых аллергических заболеваний [1].

Под маской хронической спонтанной крапивницы иногда протекают другие заболевания, одним из которых является уртикарный васкулит (УВ). В реальной практике не всегда легко отличить одно заболевание от другого, особенно если речь идёт о нормокомплементемическом УВ.

УВ — васкулит мелких сосудов кожи, который характеризуется длительно сохраняющимися уртикарными высыпаниями на коже в сочетании с гистопатологическими признаками лейкоцитокластического васкулита [15–17]. Распространённость УВ в мире неизвестна. По данным разных источников, у 2–27% пациентов, которые изначально расценивались как пациенты с крапивницей, в дальнейшем был диагностирован УВ [17–21]. УВ чаще встречается у женщин; пик заболеваемости приходится на период с 30 до 40 лет [22].

Патофизиология УВ полностью не изучена. Основной патогенетический механизм — иммунокомплексный с поражением эндотелиальных клеток сосудов.

УВ поражает преимущественно посткапиллярные венулы в поверхностных слоях кожи. Повреждение эндотелия сосудов опосредуется циркулирующими иммунными комплексами, в том числе антигенами экзогенной и эндогенной природы, активирующими систему комплемента по классическому пути [23–26]. У большинства пациентов источник антигенов, как правило, никогда не обнаруживается [27–29]. УВ может быть вторичным проявлением основного заболевания (онкологического, заболевания соединительной ткани, парапротеинемии, гемобластозов, инфекционных болезней и т.д.). УВ подразделяется на нормокомплементемический, гипокомплементемический и редкий гипокомпле-

ментемический синдром (также известный как синдром МакДаффи).

Для нормокомплементемической формы заболевания, которой страдают около 80% всех пациентов с УВ [30–32], характерно, как правило, лёгкое течение и отсутствие внекожного поражения. Две другие формы УВ ассоциируются с поражением кожи, системными проявлениями, длительным течением, вовлечением других органов и систем, а также гипокомплементемией (низкий уровень C1q, C3, C4 компонентов комплемента, наличие анти-C1q антител). Диагноз гипокомплементемического синдрома УВ (синдром МакДаффи) выставляется на основании основных (гипокомплементемия с низким уровнем C1q, C3, C4 компонентов комплемента; крапивница продолжительностью более чем 6 мес) и второстепенных (наличие анти-C1q; кожный васкулит, определяемый с помощью биопсии; артралгия или артрит; увеит или эписклерит; гломерулонефрит; повторяющиеся боли в животе) критериев [16, 33].

Дифференциальная диагностика УВ и ХСК у пациента проводится в случае атипичной клинической картины крапивницы. Исключать УВ необходимо, если кроме уртикарных элементов наблюдаются пурпура, геморрагические везикулы, язвы, узелки, ливедо, инфаркт или гангрена пальцев, буллы. Если у пациента уртикарные элементы сохраняются дольше 24 ч, сопровождаются жжением и болью, оставляют после себя пурпуру или резидуальную гиперпигментацию, а также пятна с гемосидериновым окрашиванием, необходимо провести дифференциальную диагностику ХСК с УВ. Внекожные проявления УВ могут быть представлены лихорадкой, недомоганием, миалгией, лимфаденопатией, гепатоспленомиалгией, артралгией, артритом, гломерулонефритом, плевритом, конъюнктивитом, нейропатией [16, 34–37].

Золотым стандартом диагностики УВ считается биопсия кожи. Для УВ обязательно наличие характерных гистопатологических изменений в биоптатах кожи из области высыпаний (лейкоклазия и экстрavasация эритроцитов) [1, 22, 27–29].

Если УВ является следствием основного заболевания, то лечение необходимо начинать с заболевания, которое послужило причиной УВ.

К настоящему времени нет клинических рекомендаций или алгоритмов лечения УВ. Используются различные стратегии лечения, преимущественно антигистаминные препараты и кортикостероиды. Применяются также иммунодепрессанты, циклофосфамид, дапсон, микофенолата мофетил, колхицин, гидроксихлорохин, внутривенный иммуноглобулин, нестероидные противовоспалительные препараты, циклоспорин, плазмаферез и иммунобиологические препараты (в том числе омализумаб) [16, 34, 38–42].

Приводим случай уртикарного васкулита у пациентки, длительное время наблюдавшейся с диагнозом ХСК.

Описание клинического случая

Пациентка К., 45 лет, поступила в отделение алергологии и иммунотерапии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА 11 ноября 2019 г. с жалобами на волдырные высыпания на коже, отёки губ, век; зуд и жжение кожи; покраснение и жжение кожи под воздействием инсоляции.

Из анамнеза жизни: хронический аутоиммунный тиреоидит с 1999 г., ежедневно принимает Левотироксин натрия (Эутирокс) по 100 мкг/сут; наблюдается у эндокринолога по месту жительства; тиреотропный гормон от 2018 года в пределах референсных значений. Хирургические вмешательства: холецистэктомия в феврале 2004 г.

Из анамнеза заболевания: первый эпизод крапивницы с ангиоотёками спонтанно возник в 2003 г. и длился 2 года. Выставлен диагноз ХСК, по поводу которого неоднократно проводилось стационарное лечение; получала антигистаминные препараты (H₁-АГП) первого и второго поколения, короткие курсы глюкокортикостероидов (ГКС), гидроксичлорохин. С 2005 г. сохранялась ремиссия заболевания. С 10 августа 2018 г. вновь отмечен рецидив крапивницы и ангиоотёков. Триггеров крапивницы по-прежнему нет. Элементы сохранялись менее 24 ч, исчезали бесследно. Приём H₁-АГП второго поколения (стандартные и увеличенные дозы) без эффекта, дексаметазон внутримышечно 1–2 раза/нед. с кратковременным эффектом. Индекс активности крапивницы за 7 дней (UAS7) 42 балла.

В конце сентября 2018 г. поступила на стационарное лечение в связи с неконтролируемым обострением крапивницы. Результаты обследования:

- общий анализ мочи, IgG, IgM, IgA, биохимический анализ крови — все показатели в пределах референсных значений;
- лейкоциты $11,6 \times 10^9$ /л (норма $4,1–11,2 \times 10^9$ /л);
- скорость оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену 22 мм/ч (норма 2–20 мм/ч), остальные показатели общего анализа крови в пределах референсных значений;
- антитела к гельминтам не обнаружены;
- IgE общий <5 МЕ/мл;
- С-реактивный белок 20 мг/л (норма 0–5 мг/л).

Консультация ЛОР-врача: искривление перегородки носа, вазомоторный ринит, хронический тонзиллит вне обострения.

Клинический диагноз: Хроническая спонтанная крапивница и ангиоотёки, обострение.

Сопутствующий диагноз: Хронический аутоиммунный тиреоидит, первичный гипотиреоз в стадии медикаментозной компенсации. Состояние после холецистэктомии (от 2004 г.). Искривление пере-

городки носа. Вазомоторный ринит. Хронический тонзиллит вне обострения. Фотодерматит.

В стационаре получала дексаметазон внутривенно (суммарная доза 16 мг), в дальнейшем переведена на метилпреднизолон в таблетках в дозе 16 мг/сут в течение 14 дней (далее рекомендовано снижение дозы до отмены), получала 4-кратную дозу H₁-АГП второго поколения (цетиризин 40 мг/сут). Обострение купировано. Рекомендован курс омализумаба по 300 мг подкожно 1 раз в 4 нед.

Пациентка начала получать омализумаб только через несколько месяцев (в январе 2019 г.). До этого времени высыпания продолжали беспокоить, дозу метилпреднизолона снизила только до 8 мг/сут (UAS7 26–32 балла). С января по октябрь 2019 г. получала омализумаб по 300 мг подкожно 1 раз в 4 нед. (всего 5 введений), практически без эффекта (после 5-й инъекции высыпания отсутствовали в течение последующих 2 нед.), продолжала получать цетиризин (40 мг/сут), метилпреднизолон (удалось снизить дозу до 4 мг/сут; UAS7 от 25 до 35 баллов), на фоне снижения системных ГКС отметила усиление кожного зуда, увеличение количества высыпаний). Пациентка самостоятельно добавила к терапии гидроксизин в дозе 12,5 мг на ночь (для купирования кожного зуда). Терапия расценена как неэффективная.

В ноябре 2019 г. проведено очередное стационарное лечение в связи с выраженным обострением крапивницы. При осмотре отмечено изменение характера высыпаний: стали появляться пятна с гемосидериновым окрашиванием на месте волдырных элементов. Результаты обследования:

- общий анализ мочи, IgG, IgM, IgA, биохимический анализ крови, антистрептолизин-О, ревматоидный фактор, С3, С4 компоненты комплемента — в пределах референсных значений;
- лейкоциты $12,7 \times 10^9$ /л (норма $4,1–11,2 \times 10^9$ /л);
- СОЭ 24 мм/ч (норма 2–20 мм/ч);
- IgE общий <5 МЕ/мл;
- С-реактивный белок 24 мг/л (норма 0–5 мг/л);
- тиреотропный гормон 0,04 мЕд/л (норма 0,4–4,0 мЕд/л).

13.11.2019 с целью исключения УВ в условиях стационара была выполнена биопсия кожи (рисунок).

Клинический диагноз: Нормокомплементемический уртикарный васкулит.

Лечение. Метилпреднизолон в дозе 20 мг/сут 10 дней, далее снижение дозы до отмены. Гидроксичлорохин (Плаквенил) в дозе 400 мг/сут. Продолжена терапия омализумабом по 300 мг подкожно 1 раз в 4 нед. и антигистаминными препаратами второго поколения в 4-кратной дозе.

Исход и результаты последующего наблюдения. Через 2 мес после выписки и продолжения терапии удалось полностью отказаться от системных ГКС, UAS7 от 4 до 7 баллов (до лечения UAS7 42 балла).

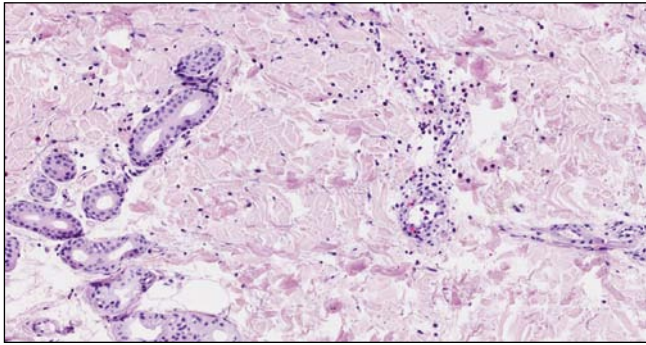


Рис. Окрашенный срез биопсии кожи. Эпидермис обычной толщины, его слои дифференцированы, слабый рыхлый кератоз. Стенки сосудов сосочкового и сетчатого слоёв дермы утолщены за счёт отёка и набухания эндотелиоцитов. Вокруг сосудов слабая инфильтрация из гистиоцитов, лимфоцитов, эозинофильных гранулоцитов. Местами единичные эозинофильные лейкоциты проникают в сосудистую стенку. Количество эозинофилов — от 7 до 12 в поле зрения при увеличении в 400 раз. Изменения соответствуют уртикарному васкулиту.

Fig. Stained skin biopsy section. The epidermis is of normal thickness, its layers are differentiated, weak loose keratosis. The walls of the vessels of the papillary and reticular layers of the dermis are thickened due to edema and swelling of endothelial cells. Around the vessels there is weak infiltration from histiocytes, lymphocytes, eosinophilic granulocytes. In places, single eosinophilic leukocytes penetrate the vascular wall. The number of eosinophils is from 7 to 12 in the field of view with a magnification of 400 times. The changes correspond to urticarial vasculitis.

Через 4 мес терапия гидроксихлорохином и омализумабом продолжалась в прежнем объёме, доза цетиризина снижена до 20 мг/сут; UAS7 5–6 баллов. Через 5 мес приём гидроксихлорохина (Плаквенил) прекращён, лечение омализумабом продолжалось до апреля 2020 г. Все 5 мес UAS 7–0. В течение последующих 1,5 лет сохраняется ремиссия УВ с редкими эпизодами зуда кожи, купируемыми стандартными дозами H_1 -АГП второго поколения.

Заключение

Таким образом, в случае нетипичного течения крапивницы необходимо исключать заболевания, протекающие под её маской. Особенностью приведённого клинического случая является изменение клинической картины, характерной для ХСК, с появлением признаков УВ через несколько лет от начала заболевания и успешным отсроченным эффектом терапии омализумабом.

Назрела необходимость разработать нозологию, классификацию, единые клинико-гистологические критерии УВ, а также клинические рекомендации по его безопасному и эффективному лечению.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при про-

ведении поисково-аналитической работы и подготовке рукописи.

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

Конфликт интересов. И.В. Данилычева — лектор компании Novartis. Остальные члены авторского коллектива декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. I.V. Danilycheva is the lecturer at Novartis company. Other authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. И.В. Дорофеева — лечение пациента, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; И.В. Данилычева — курация, лечение и отбор пациента, обзор литературы, анализ литературных источников, подготовка и редактирование текста статьи; А.Е. Шульженко — курация, обзор литературы, анализ литературных источников, редактирование текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. I.V. Dorofeeva — treatment, literature review, analysis of literary sources, preparation and editing of the text of article; I.V. Danilycheva — supervision, treatment and selection of patients, literature review, analysis of literary sources, preparation and editing of the text of article; A.E. Shulzhenko — supervision, literature review, analysis of literary sources, editing the text of 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. Пациент добровольно подписал информационное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в Российском аллергологическом журнале.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria // Allergy. 2018. Vol. 73, N 7. P. 1393–1414. doi: 10.1111/all.13397

2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2019.
3. Guillén-Aguinaga S., Jáuregui Presa I., Aguinaga-Ontoso E., et al. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis // *Br J Dermatol*. 2016. Vol. 175, N 6. P. 1153–1165. doi: 10.1111/bjd.14768
4. Maurer M., Staubach P., Raap U., et al. ATTENTUS, a German online survey of patients with chronic urticaria highlighting the burden of disease, unmet needs and real-life clinical practice // *Br J Dermatol*. 2016. Vol. 174, N 4. P. 892–894. doi: 10.1111/bjd.14203
5. Maurer M., Weller K., Bindslev-Jensen C., et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report // *Allergy*. 2011. Vol. 66, N 3. P. 317–330. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x
6. Eun S., Lee J., Kim D., Yoon H. Natural course of new-onset urticaria: Results of a 10-year follow-up, nationwide, population-based study // *Allergol Int*. 2019. Vol. 68, N 1. P. 52–58. doi: 10.1016/j.alit.2018.05.011
7. O'Donnell B., Lawlor F., Simpson J., et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life // *Br J Dermatol*. 1997. Vol. 136, N 2. P. 197–201.
8. Kozel M., Mekkes J., Bossuyt P., Bos J. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients // *J Am Acad Dermatol*. 2001. Vol. 45, N 3. P. 387–391. doi: 10.1067/mjd.2001.116217
9. Van der Valk P., Moret G., Kiemeny L. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre // *Br J Dermatol*. 2002. Vol. 146, N 1. P. 110–113. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04582.x
10. Thomsen S.F., Pritzler E.C., Anderson C.D., et al. Chronic urticaria in the real-life clinical practice setting in Sweden, Norway and Denmark: baseline results from the noninterventional multicentre AWARE study // *JEADV*. 2017. Vol. 31, N 6. P. 1048–1055. doi: 10.1111/jdv.14210
11. Costa C., Rosmaninho I., Guilherme A., et al. Chronic urticaria in the real-life clinical practice setting in Portugal: baseline results from the non-interventional multicentre AWARE study // *Acta Med Port*. 2019. Vol. 32, N 2. P. 133–140. doi: 10.20344/amp.9496
12. Konstantinou G.N., Konstantinou G.N. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: a systematic review and meta-analysis // *Clin Transl Allergy*. 2019. Vol. 9. P. 42. doi: 10.1186/s13601-019-0278-3
13. Tat T. Higher Levels of depression and anxiety in patients with chronic urticaria // *Med Sci Monit*. 2019. Vol. 25. P. 115–120. doi: 10.12659/MSM.912362
14. Gonçalo M., Giménez-Arnau A., Al-Ahmad M., et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society // *Br J Dermatol*. 2021. Vol. 184, N 2. P. 226–236. doi: 10.1111/bjd.19561
15. Caproni M., Verdelli A. An update on the nomenclature for cutaneous vasculitis // *Curr Opin Rheumatol*. 2019. Vol. 31, N 1. P. 46–52. doi: 10.1097/BOR.0000000000000563
16. Kolkhir P., Grakhova M., Bonnekoh H., et al. Treatment of urticarial vasculitis: a systematic review // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 143, N 2. P. 458–466. doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.007
17. Kolkhir P., Bonnekoh H., Kocatürk E., et al. Management of urticarial vasculitis: a worldwide physician perspective // *World Allergy Organ J*. 2020. Vol. 13, N 3. P. 100107. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100107
18. Dincy C.V., George R., Jacob M., et al. Clinicopathologic profile of normocomplementemic and hypocomplementemic urticarial vasculitis: a study from South India // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008. Vol. 22, N 7. P. 789–794. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02641.x
19. O'Donnell B., Black A.K. Urticarial vasculitis // *Int Angiol*. 1995. Vol. 14, N 2. P. 166–174.
20. Cardoso P.A., de Oliveira Z.P., Alves V.A., et al. Urticarial vasculitis // *Allergol Immunopathol*. 1990. Vol. 18, N 4. P. 191–195.
21. Peteiro C., Toribio J. Incidence of leukocytoclastic vasculitis in chronic idiopathic urticaria. Study of 100 cases // *Am J Dermatopathol*. 1989. Vol. 11, N 6. P. 528–533. doi: 10.1097/00000372-198912000-00003
22. Borzova E., Grattan C.E. Urticarial Vasculitis / Griffiths C.E., Barker J., Bleiker T.O., et al. *Rook's textbook of dermatology*. Vol. 4 Set, 9th Edition. UK, Wiley Blackwell, 2016. P. 44.1.
23. Wisnieski J.J. Urticarial vasculitis // *Curr Opin Rheumatol*. 2000. Vol. 12, N 1. P. 24–31. doi: 10.1097/00002281-200001000-00005
24. Mehregan D.R., Gibson L.E. Pathophysiology of urticarial vasculitis // *Arch Dermatol*. 1998. Vol. 134, N 1. P. 88–89. doi: 10.1001/archderm.134.1.88
25. Kano Y., Orihara M., Shiohara T. Cellular and molecular dynamics in exercise-induced urticarial vasculitis lesions // *Arch Dermatol*. 1998. Vol. 134, N 1. P. 62–67. doi: 10.1001/archderm.134.1.62
26. Gammon W.R. Urticarial vasculitis // *Dermatol Clin*. 1985. Vol. 3, N 1. P. 97–105.
27. Данилычева И.В. Уртикарный васкулит: алгоритм диагностики // *Доктор.Ру*. 2009. Т. 2, N 46. С. 67–72.
28. Колхир П.В. Уртикарный васкулит. Крапивница и ангиоотек. Москва: Практическая медицина, 2012. С. 286–297.
29. Venzor J., Lee W.L., Huston D.P. Urticarial vasculitis // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002. Vol. 23, N 2. P. 201–211. doi: 10.1385/CRIAI:23:2:201
30. Dincy C.V., George R., Jacob M., et al. Clinicopathologic profile of normocomplementemic and hypocomplementemic urticarial vasculitis: a study from South India // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008. Vol. 22, N 7. P. 789–794. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02641.x
31. Davis MD, Daoud MS, Kirby B, et al. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis // *J Am Acad Dermatol*. 1998. Vol. 38, N 6, Pt. 1. P. 899–905.
32. Kulthanan K., Cheepsomsong M., Jiamton S. Urticarial vasculitis: etiologies and clinical course // *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2009. Vol. 27, N 2-3. P. 95–102.
33. Schwartz H.R., McDuffie F.C., Black L.F., et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease // *Mayo Clin Proc*. 1982. Vol. 57, N 4. P. 231–238.
34. Jachiet M., Flageul B., Deroux A., et al. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients // *Arthritis Rheumatol*. 2015. Vol. 67, N 2. P. 527–534. doi: 10.1002/art.38956
35. Tosoni C., Lodi-Rizzini F., Cinquini M., et al. A reassessment of diagnostic criteria and treatment of idiopathic urticarial vasculitis: a retrospective study of 47 patients // *Clin*

- Exp Dermatol. 2009. Vol. 34, N 2. P. 166–170. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.02891.x
36. Davis M.D., Brewer J.D. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004. Vol. 24, N 2. P. 183–213. doi: 10.1016/j.iac.2004.01.007
37. Grotz W., Baba H.A., Becker J.U., Baumgartel M.W. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: an interdisciplinary challenge // *Dtsch Arztebl Int*. 2009. Vol. 106, N 46. P. 756–763. doi: 10.3238/arztebl.2009.0756
38. Sunderkotter C., Bonsmann G., Sindrilaru A., Luger T. Management of leukocytoclastic Vasculitis // *J Dermatolog Treat*. 2005. Vol. 16, N 4. P. 193–206. doi: 10.1080/09546630500277971
39. Berg R.E., Kantor G.R., Bergfeld W.F. Urticarial vasculitis // *Int J Dermatol*. 1988. Vol. 27, N 7. P. 468–472. doi: 10.1111/j.1365-4362.1988.tb00921.x
40. Chen Y.D., Krause K., Tu P., et al. Response of omalizumab in normocomplementemic urticarial vasculitis // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020. Vol. 8, N 6. P. 2114–2117. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.024
41. De Brito M., Huebner G., Murrell D., et al. Normocomplementaemic urticarial vasculitis: effective treatment with omalizumab // *Clin Transl Allergy*. 2018. Vol. 8. P. 37. doi: 10.1186/s13601-018-0222-y
42. Rattananukrom T., Svetvilas P., Chanprapaph K. Successful treatment of normocomplementemic urticarial vasculitis with omalizumab: a report of three cases and literature review // *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020. Vol. 38, N 4. P. 286–289. doi: 10.12932/AP-050918-0402
- REFERENCES
- 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
 - Federal Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of urticaria. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; 2019. (In Russ).
 - Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, et al. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1153–1165. doi: 10.1111/bjd.14768
 - Maurer M, Staubach P, Raap U, et al. ATTENTUS, a German online survey of patients with chronic urticaria highlighting the burden of disease, unmet needs and real-life clinical practice. *Br J Dermatol*. 2016;174(4):892–894. doi: 10.1111/bjd.14203
 - Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA-2LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317–330. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x
 - Eun S, Lee J, Kim D, Yoon H. Natural course of new-onset urticaria: results of a 10-year follow-up, nationwide, population-based study. *Allergol Int*. 2019;68(1):52–58. doi: 10.1016/j.alit.2018.05.011
 - O'Donnell B, Lawlor F, Simpson J, et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol*. 1997;136(2):197–201.
 - Kozel M, Mekkes J, Bossuyt P, Bos J. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(3):387–391. doi: 10.1067/mjd.2001.116217
 - Van der Valk P, Moret G, Kiemeny L. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. *Br J Dermatol*. 2002;146(1):110–113. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04582.x
 - Thomsen SF, Pritzler EC, Anderson CD, et al. Chronic urticaria in the real-life clinical practice setting in Sweden, Norway and Denmark: baseline results from the noninterventional multicentre AWARE study. *JEADV*. 2017;31(6):1048–1055. doi: 10.1111/jdv.14210
 - Costa C, Rosmaninho I, Guilherme A, et al. Chronic urticaria in the real-life clinical practice setting in Portugal: baseline results from the non-interventional multicentre AWARE study. *Acta Med Port*. 2019;32(2):133–140. doi: 10.20344/amp.9496
 - Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:42. doi: 10.1186/s13601-019-0278-3
 - Tat T. Higher Levels of depression and anxiety in patients with chronic urticaria. *Med Sci Monit*. 2019;25:115–120. doi: 10.12659/MSM.912362
 - Gonçalo M, Arnau GA, Al-Ahmad M, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatology*. 2021;184(2):226–236. doi: 10.1111/bjd.19561
 - Caproni M, Verdelli A. An update on the nomenclature for cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(1):46–52. doi: 10.1097/BOR.0000000000000563
 - Kolkhir P, Grakhova M, Bonnekoh H, et al. Treatment of urticarial vasculitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2):458–466. doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.007
 - Kolkhir P, Bonnekoha H, Kocatürk E, et al. Management of urticarial vasculitis: a worldwide physician perspective. *World Allergy Organ J*. 2020;13(3):100107. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100107
 - Dincy CV, George R, Jacob M, et al. Clinicopathologic profile of normocomplementemic and hypocomplementemic urticarial vasculitis: a study from South India. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(7):789–794. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02641.x
 - O'Donnell B, Black AK. Urticarial vasculitis. *Int Angiol*. 1995;14(2):166–174.
 - Cardoso PA, de Oliveira ZP, Alves VA, et al. Urticarial vasculitis. *Allergol Immunopathol*. 1990;18(4):191–195.
 - Peteiro C, Toribio J. Incidence of leukocytoclastic vasculitis in chronic idiopathic urticaria. Study of 100 cases. *Am J Dermatopathol*. 1989;11(6):528–533. doi: 10.1097/00000372-198912000-00003
 - Borzova E., Grattan C.E. Urticarial Vasculitis. In: Griffiths C.E., Barker J., Bleiker T.O., et al. Rook's textbook of dermatology. Vol. 4 Set, 9th Edition. UK, Wiley Blackwell; 2016. P. 44.1.
 - Wisniewski JJ. Urticarial vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12(1):24–31. doi: 10.1097/00002281-200001000-00005
 - Mehregan DR, Gibson LE. Pathophysiology of urticarial vasculitis. *Arch Dermatol*. 1998;134(1):88–89. doi: 10.1001/archderm.134.1.88
 - Kano Y, Orihara M, Shiohara T. Cellular and molecular dynamics in exercise-induced urticarial vasculitis lesions. *Arch Dermatol*. 1998;134(1):62–67. doi: 10.1001/archderm.134.1.62
 - Gammon WR. Urticarial vasculitis. *Dermatol Clin*. 1985;3(1):97–105.
 - Danilycheva IV. Urticarian vasculitis: diagnostic algorithm. *Doktor.Ru*. 2009;2(46):67–72. (In Russ).

28. Kolkhir PV. Urticarial vasculitis. Urticaria and angioedema. Moscow: Practical Medicine; 2012. P. 286–297. (In Russ).
29. Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2002;23(2):201–211. doi: 10.1385/CRIAI:23:2:201
30. Dincy CV, George R, Jacob M, et al. Clinicopathologic profile of normocomplementemic and hypocomplementemic urticarial vasculitis: a study from South India. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(7):789–794. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02641.x
31. Davis MD, Daoud MS, Kirby B, et al. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38(6 Pt 1):899–905.
32. Kulthanan K, Cheepsomsong M, Jiamton S. Urticarial vasculitis: etiologies and clinical course. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2009;27(2-3):95–102.
33. Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc.* 1982;57(4):231–238.
34. Jachiet M, Flageul B, Deroux A, et al. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(2):527–534. doi: 10.1002/art.38956
35. Tosoni C, Lodi-Rizzini F, Cinquini M, et al. A reassessment of diagnostic criteria and treatment of idiopathic urticarial vasculitis: a retrospective study of 47 patients. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(2):166–170. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.02891.x
36. Davis MD, Brewer JD. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24(2):183–213. doi: 10.1016/j.iac.2004.01.007
37. Grotz W, Baba HA, Becker JU, Baumgartel MW. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(46):756–763. doi: 10.3238/arztebl.2009.0756
38. Sunderkotter C, Bonsmann G, Sindrilaru A, Luger T. Management of leukocytoclastic vasculitis. *J Dermatolog Treat.* 2005;16(4):193–206. doi: 10.1080/09546630500277971
39. Berg RE, Kantor GR, Bergfeld WF. Urticarial vasculitis. *Int J Dermatol.* 1988;27(7):468–472. doi: 10.1111/j.1365-4362.1988.tb00921.x
40. Chen YD, Krause K, Tu P, et al. Response of omalizumab in normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(6):2114–2117. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.024
41. De Brito M, Huebner G, Murrell D, et al. Normocomplementemic urticarial vasculitis: effective treatment with omalizumab. *Clin Transl Allergy.* 2018;8:37. doi: 10.1186/s13601-018-0222-y
42. Rattananukrom T, Svetvilas P, Chanprapaph K. Successful treatment of normocomplementemic urticarial vasculitis with omalizumab: a report of three cases and literature review. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38(4):286–289. doi: 10.12932/AP-050918-0402

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Дорофеева Ирина Владимировна;

адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4423-1797>;

eLibrary SPIN: 5480-4193; e-mail: idorofeeva1@gmail.com

Соавтор:

Данилычева Инна Владимировна, к.м.н.,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8279-2173>;

eLibrary SPIN: 4547-3948; e-mail: ivdaniilycheva@mail.ru

Шульженко Андрей Евгеньевич, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0268-9350>;

eLibrary SPIN: 4584-4915; e-mail: shulzhenko_ae@mail.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Irina V. Dorofeeva, MD;

address: 24 Kashirskoye shosse, 115522 Moscow, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4423-1797>;

eLibrary SPIN: 5480-4193; e-mail: idorofeeva1@gmail.com

Co-author:

Inna V. Danilycheva, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8279-2173>;

eLibrary SPIN: 4547-3948; e-mail: ivdaniilycheva@mail.ru

Andrey E. Shulzhenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0268-9350>;

eLibrary SPIN: 4584-4915; e-mail: shulzhenko_ae@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1509>

К выходу в свет учебника академика РАН Р.М. Хаитова «Иммунология» (2021 г., 4-е изд., переработанное и дополненное)

И.С. Гущин

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

АННОТАЦИЯ

Приятное событие для специалистов-иммунологов и смежных с иммунологией специальностей произошло в 2021 году: в свет вышло новое, 4-е издание учебника «Иммунология», подготовленное известным отечественным иммунологом — академиком РАН Рахимом Мусаевичем Хаитовым. По сравнению с предыдущим изданием (2018 г.) настоящая версия представляет собою существенно обновленный и переработанный вариант, пополненный за этот относительно непродолжительный период новыми достижениями мировой иммунологии — одной из наиболее стремительно развивающихся областей науки. При всей сложности современной иммунологии в настоящем учебном руководстве достигнуто совершенное по форме, последовательное и одновременно доступное изложение информации в соответствии с последними международными данными. Буквально изучив структуру и функции иммунной системы, читатель уже готов к более лёгкому восприятию специальных, ориентированных на клиническую практику сведений, в частности по аллергии (глава «Аллергические заболевания»), представленных в соответствии с принципами доказательной медицины, изложенных в современных международных и национальных рекомендательных и согласительных документах. При этом особенный интерес вызывает подача иллюстративного материала, не только умело дополняющего текстовой ресурс, но и обеспечивающего доступность его освоения.

Учебник, несомненно, станет незаменимым пособием для студентов и настольной книгой для преподавателей учебных заведений медицинской и биологической направленности, научных работников, врачей разных специальностей, интересующихся иммунологией и аллергологией.

Ключевые слова: иммунология; учебник; Р.М. Хаитов; рецензия

Для цитирования: Гущин И.С. К выходу в свет учебника академика РАН Р.М. Хаитова «Иммунология» (2021 г., 4-е изд., переработанное и дополненное) // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 4. С. 156–159. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1509>

Publication of the 4th edition of “Immunology” by academician of the Russian Academy of Sciences Rakhim M. Khaitov

I.S. Gushchin

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

ABSTRACT

A landmark event for specialists in immunology and specialties related to immunology took place this year. A fourth edition of the textbook, “Immunology,” has been published by the famous Russian immunologist and academician of the Russian Academy of Sciences, Rakhim Musaevich Khaitov. Compared to the previous edition issued in 2018, this version is a substantially updated and revised version, replenished with information obtained during this relatively short period by world immunology, one of the most rapidly developing areas of scientific knowledge. With all the complexity of modern immunology, this training manual has achieved a perfect form, consistent, and accessible presentation of the material following the latest international data. Attention is drawn to the appropriate placement of perfectly done illustrations that explain the text material and create liveliness, interest, and accessibility to its development. Special attention should be paid since the reader is fully prepared for easier perception of special clinic-oriented information, particularly, on allergies in the chapter, “Allergic diseases,” which was presented

following the principles of evidence-based medicine, modern international and national guidelines, and consensus documents after getting acquainted with the deeply and easily presented material on the structure and function of the immune system.

Undoubtedly, the textbook will be an irreplaceable guide for students and teachers of medical and biological educational institutions, researchers, and doctors of various specialties interested in immunology and allergology.

Keywords: immunology; textbook; R.M. Khaitov; book review

For citation: Gushchin IS. Publication of the 4th edition of “Immunology” by academician of the Russian Academy of Sciences Rakhim M. Khaitov. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(4):156–159. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1509>

Статья поступила 17.12.2021
Received: 17.12.2021

Принята к печати 17.12.2021
Accepted: 17.12.2021

Опубликована 20.12.2021
Published: 20.12.2021

В последнее время в иммунологии произошло значительное событие, уже успевшее обратить на себя внимание широкой аудитории специалистов, так или иначе сталкивающихся с этой актуальной научной областью. Недавно вышло в свет новое, 4-е издание учебного руководства «Иммунология», написанного академиком РАН Рахимом Мусаевичем Хаитовым, работы которого внесли неопределимый вклад в современную иммунологию и хорошо известны в нашей стране и за рубежом. Это заметное событие получило авторитетную и полноценную оценку ведущих отечественных специалистов в области иммунологии [1]. Тем не менее ещё раз хочется подчеркнуть, что несомненным преимуществом этого издания перед другими учебниками и руководствами по иммунологии является, образно говоря, виртуозное сочетание доступного изложения фундаментальных научных знаний, накопленных за предыдущие периоды, и современных, невероятно сложных представлений, сформировавшихся благодаря использованию актуальных технологических методологий и методов исследования, с одной стороны, с другой — совершенного преподнесения материала, касающегося собственно клинически значимых форм иммунологически опосредованной патологии. Среди этого материала важное место (1/5 объёма книги) оправданно занимает описание аллергии и аллергических заболеваний.

Аллергия — одна из наиболее распространённых хронических патологий во всём мире. Её чрезвычайная практическая значимость как одной из важнейших медико-социальных проблем более чем очевидна. Распространённость аллергических болезней в мире, не достигнув плато, продолжает прогрессивно нарастать: за каждый очередной 10-летний период в течение последних лет заболеваемость увеличивалась вдвое. О сохранении темпов прироста свидетельствует статистика: на сегодняшний день аллергопатологией страдают до 10–30% взрослого и 20–50% детского населения. Аллергия стала одной из важнейших причин временной по-

тери трудоспособности, снижения успеваемости учащихся на всех образовательных уровнях, инвалидизации лиц трудоспособного возраста, а также угрожающих жизни состояний.

Этими обстоятельствами обоснована необходимость разработки инновационных, избирательно предназначенных для определённых возрастных, социальных и профессиональных групп населения технологий предсказания, предупреждения, контроля течения и лечения аллергических заболеваний, восстановления качества жизни. Всё это невозможно осуществить без постоянного повышения знаний разнообразной по составу аудитории студентов медиков и биологов, врачей и научных работников. Предложенный вниманию читателей учебник блестяще решает и эту сложную задачу. После ознакомления с глубоко и доступно освещённым материалом о структуре и функции иммунной системы читатель оказывается вполне подготовленным к более лёгкому восприятию специальных сведений по аллергии, представленных в главе «Аллергические заболевания».

Обращает на себя внимание удачное структурирование материала этого раздела. Разделу предшествует описание и толкование принятых в отечественной и зарубежной литературе основных аллергологических терминов и понятий, что значительно облегчает чтение руководства специалистами разной квалификации и разного стажа работы в аллергологии. За этим следует материал, посвящённый аллергенам, их классификации и принятой номенклатуре, охватывающей в настоящее время порядка 1000 белков из различных источников. Кратко описаны основные группы аллергенов, классифицируемые по источникам происхождения, и приведена наиболее широко используемая до сих пор классификация реакций гиперчувствительности и их внешних проявлений. Можно согласиться с тем, что предпочтение отдано краткому описанию IgE-зависимых аллергических реакций, так как именно они лежат в основе патологии, с которой наиболее часто сталкиваются

врачи в реальной клинической практике. Кратко упомянуты основные медиаторы, опосредующие аллергические реакции немедленного типа. Это вполне приемлемо, так как более подробно они описаны в разделе, посвящённом клеткам врождённого иммунитета — базофильным лейкоцитам, эозинофилам, тучным клеткам. Можно заметить, что в подобных случаях было бы оправданным делать ссылки на ранее представленный материал в соответствующих разделах учебника.

Описанию нозологических форм, в основе которых лежит аллергическая реактивность, предшествует чёткое и исчерпывающее изложение комплекса аллергологических диагностических приёмов, включённых в алгоритм диагностического поиска. Общие принципы лечения аллергических заболеваний включают элиминационные мероприятия, использование современных фармакотерапевтических средств и аллергенспецифической иммунотерапии. Таким образом, читатель, последовательно знакомящийся с предшествующими разделами учебника, оказывается подготовленным и к рассмотрению отдельных аллергических заболеваний. Особо следует подчеркнуть, что в список диагностических и лечебных приёмов включены только те из них, для которых достоверно установлена клиническая эффективность и использование которых приведено в соответствии с международными согласительными документами последнего времени.

Рассматриваемые в учебнике аллергические заболевания включают все широко распространённые аллергопатологии, которые создают главную нагрузку на практическое здравоохранение и с которыми должны быть знакомы врачи. И в этом разделе учебника выдержано условие соответствия материала международным и национальным согласительным документам и рекомендациям.

Таким образом, 4-е издание учебника представляет собою совершенное и уникальное по форме и содержанию руководство, в котором удачно совмещено доступное преподнесение сложного и объёмного материала по фундаментальной иммунологии с конкретной информацией, которая поможет в принятии клинических решений и планировании ведения пациентов с аллергическими заболеваниями. Несомненно, что для узких специалистов и специалистов широкого профиля учебник станет удобным справочником и полезным руководством при обосновании и выборе диагностических и лечебных приёмов у пациентов с подозрением на аллергическое заболевание; для студентов руководство будет полезным в подготовке к клинической практике в области аллергологии и иммунологии.

Очень удачной является логика представления материала в учебнике вообще и в разделе, по-

свящённом аллергии, в частности. Не только сам материал, но и характер его подачи пробуждает в читателе творческую мотивацию и оправдывает поиск перспективных путей установления природы аллергических ответов и совершенствования методов диагностики, лечения и профилактики аллергической патологии. Так, теоретическое и практическое значение могут иметь интенсивные исследования механизмов и возможностей противоаллергической функции барьерных тканей организма для обоснования способов коррекции нарушения и замещения их утраченной функции при аллергии. Заманчивой выглядит разработка методов предсказания (в том числе генетических маркеров) риска проявления аллергии. То же касается разработки методов определения биомаркеров аллергии в зависимости от органолокализации процесса и предрасположения к заболеванию у лиц разных возрастных групп (в том числе в разных возрастных группах детского населения и в условиях антенатальной диагностики), создания методов выявления и количественного определения факторов риска применительно к различающемуся средовому окружению для обоснования системы противоаллергических мер, разработки способов мониторинга качества жизни лиц с аллергопатологией применительно к разным социальным и профессиональным группам населения.

В рамках изучения пищевой аллергии интерес в настоящее время вызывает разработка методов оценки алергизирующего действия продуктов питания и пищевых добавок, создание системы их аллергологической паспортизации и способов снижения аллергенности продуктов питания, системы оценки аллергического статуса пациентов с пищевой аллергией и влияния на него стиля жизни и питания, микрофлоры, желудочно-кишечного переваривания пищи и многое другое.

Интерес представляет и выполнение запросов практической медицины в рамках создания системы оценки, слежения и контроля распространения аллергопатологии среди дифференцированных групп населения, что может облегчить определение структуры потребительского рынка предупредительных, лечебных и восстановительных противоаллергических мер и средств. Это же относится к совершенствованию существующих методов переключения характера иммунного ответа на противоаллергический на основе индивидуальных аллергенных молекул, модифицированных аллергенов, их комплексов с иммуномодулирующими средствами, адьювантами, изменённых способов доставки в организм и пр. В этом может состоять неограниченный, направленный на привлечение к изучению актуальных проблем иммунологии и аллергологии молодого поколения врачей и учёных потенциал вышедшего в свет учебника.

Иммунология и иммуноопосредованная патология — чрезвычайно бурно развивающиеся направления науки, поэтому пополнение научных знаний новым материалом, несомненно, требует периодического обновления учебного руководства. Настоящий учебник в переработанном и существенно обновлённом виде вышел в свет в четвёртый раз, что свидетельствует о его востребованности как основного учебного руководства по иммунологии. Именно поэтому есть все основания считать, что через некоторое время потребуется очередной перевыпуск издания. Среди дополнений по аллергологии, которые могут быть включены в учебник, рассматриваются такие разделы, как краткое описание эволюционных предпосылок появления аллергии у высокоорганизованных животных, функция барьерных тканей в механизме аллергии, роль аллергического ответа в противопаразитарном иммунитете.

Несомненно, новое издание учебника «Иммунология» будет с одобрением встречено многочислен-

ной аудиторией читателей: студентами — в качестве пособия систематизированных знаний в одной из наиболее сложной и интересной области биомедицины; преподавателями — как руководства для проведения образовательного процесса; врачами и научными работниками — как настольной книги, ежедневного помощника в профессиональной деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гинцбург А.Л., Габиров А.Г., Деев С.М., и др. Рецензия на учебник «Иммунология» (2021 г., 4-е изд., переработанное и дополненное). Автор — академик РАН Р.М. Хайтов // Иммунология. 2021. Т. 42, № 5. С. 466–469.

REFERENCES

1. Ginzburg AL, Gabibov AG, Deev SM, et al. Review of the textbook «Immunology» (2021, 4th ed., revised and supplemented). The author — academician of RAS R.M. Khaitov. *Immunologiya*. 2021;42(5):466–469. (In Russ).

ОБ АВТОРЕ

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

AUTHOR'S INFO

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