

R | Russian J | Journal of A | Allergy

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

Vol. 19 | Iss. 1 | 2022



R A A C I
RUSSIAN ASSOCIATION OF ALLERGOLOGY
AND CLINICAL IMMUNOLOGY



NRC INSTITUTE
OF IMMUNOLOGY
FMBA OF RUSSIA
FOUNDED IN 1983



Pharmarus Print Media



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.prensa-rf.ru

РЕКЛАМА, РЕПРИНТЫ

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

ИНДЕКСАЦИЯ

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

ВАК

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

ОРИГИНАЛ-МАКЕТ

подготовлен в издательстве
«Фармарус Принт Медиа».

Литературный редактор: *М.Н. Шошина*
Корректор: *М.Н. Шошина*
Вёрстка: *Е.А. Трухтанова*
Обложка: *Н.В. Вдовичкина*

Сдано в набор 30.03.2022.

Подписано в печать 29.03.2022.

Формат 60 × 88½. Печать офсетная.

Тираж 5000 экз. Заказ № 17

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», 2022

ISSN 2686-682X (Online)

ISSN 1810-8830 (Print)

Российский Аллергологический Журнал

Том 19 | Выпуск 1 | 2022

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

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

Заместитель главного редактора

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

Научные редакторы

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

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

Редакционная коллегия

Agache Ioana Octavia, 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
Вишнева Елена Александровна, д.м.н. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0001-7398-0562
Гариб Виктория Фирузовна, д.м.н., проф. (Вена, Австрия); ORCID: 0000-0003-3855-217X
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
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
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
Скороходкина Олеся Валерьевна, д.м.н., проф. (Казань, Россия); ORCID: 0000-0001-5793-5753
Смолкин Юрий Соломонович, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0001-7876-6258
Файзуллина Резеда Мансафовна, д.м.н., проф. (Уфа, Россия); ORCID: 0000-0002-9001-1437
Хайтов Муса Рахимович, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-4961-9640
Чурикина Элла Витальевна, к.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия); ORCID: 0000-0001-6407-6117
Шогенова Мадина Суфьяновна, д.м.н. (Нальчик, Россия); ORCID: 0000-0001-8234-6977
Shamji Mohamed H, MD, PhD, Dr. Sci. (Med) (Лондон, Великобритания); ORCID: 0000-0003-3425-3463
Valenta Rudolf, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Вена, Австрия); ORCID: 0000-0001-5944-3365

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

FOUNDERS

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

PUBLISHER

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

EDITORIAL OFFICE

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

SUBSCRIPTION

www.rusalljournal.ru

ADVERTICEMENT

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

INDEXATION

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

PUBLICATION ETHICS

Journal's ethic policies are based on:

- ICMJE
- COPE
- ORE
- CSE
- EASE

AUTHORS GUIDELINES

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

TYPESET

complete in Pharmarus Print Media
Copyeditor: *M.N. Shoshina*
Proofreader: *M.N. Shoshina*
Layout editor: *E.A. Trukhtanova*
Cover: *N.V. Vdovicina*

ISSN 2686-682X (Online)

ISSN 1810-8830 (Print)

Russian Journal of Allergy

Volume 19 | Issue 1 | 2022

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL ACADEMIC JOURNAL

Editor-in-Chief

Natalia I. 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. Astafeeva, 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

Elena A. Vishneva, MD, Dr. Sci (Med) (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0001-7398-0562

Viktoriya F. Garib, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Vienna, Austria); ORCID: 0000-0003-3855-217X

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

Zhanat B. Ispaeva, 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 (Pauda, Italy); SCOPUS Author ID: 35611705000

Natalya M. Nenasheva, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0002-3162-2510

Aleksandr N. Pampura, MD, Dr. Sci (Med) (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0001-5039-8473

Elena V. Proseikova, 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

Olesya V. Skorokhodkina, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Kazan, Russia); ORCID: 0000-0001-5793-5753

Yury S. Smolkin, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0001-7876-6258

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

Ella V. Churyukina, MD, Cand. Sci (Med), assist. prof. (Rostov on Don, Russia); ORCID: 0000-0001-6407-6117

Madina S. Shogenova, MD, Cand. Sci. (Med) (Nalchik, Russia); ORCID: 0000-0001-8234-6977

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

НЕКРОЛОГИ

Н.И. Ильина, Г.О. Гудима

Рахим Мусаевич Хаитов (06.01.1944 – 11.03.2022) 6

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

И.С. Гуцин, Р.М. Хаитов

Устранение участников механизма аллергии — устранение механизмов гомеостаза?
Новые подходы к лечению аллергии 11

Д.Ш. Мачарадзе

К вопросу об обоснованности эпидемиологических данных относительно атопического дерматита 43

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



*И.А. Манто, Е.А. Латышева, Д.О. Тимошенко, Ю.А. Горностаева, А.М. Костинова, Е.Н. Медуницына,
Т.Н. Мясникова, Т.С. Романова, Н.Х. Сетдикова, Е.А. Фролов, О.В. Шубина, Т.В. Латышева*

Наследственный ангиоотёк с дефицитом C1-ингибитора: ретроспективное исследование 194 пациентов 53

В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков, Д.В. Киселева

Эффективность анти-IL-5 терапии меполизумабом тяжёлой бронхиальной астмы
и сопутствующих воспалительных заболеваний носа в реальной клинической практике 67

Е.В. Просекова, М.С. Долгополов, В.А. Сабыныч, О.Л. Жданова, А.И. Турянская

Характеристика полиморфизмов генов цитокинов у детей с различными фенотипами бронхиальной астмы 80

В.М. Бержец, С.Ю. Петрова, Л.Н. Нестеренко, П.В. Самойликов, С.В. Хлгатян, Н.С. Петрова, А.В. Васильева

Актуальные вопросы стандартизации водно-солевых экстрактов микст-аллергенов из клещей
домашней пыли, предназначенных для лечебных форм сублингвальной иммунотерапии 91

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ



*Н.Г. Астафьева, А.А. Баранов, Е.А. Вишнева, Н.А. Дайхес, А.В. Жестков, Н.И. Ильина, О.В. Карнеева,
Е.П. Карпова, И.А. Ким, А.И. Крюков, О.М. Курбачева, Р.Я. Мешкова, Л.С. Намазова-Баранова, Н.М. Ненашева,
Г.А. Новик, Е.В. Носуля, К.С. Павлова, А.Н. Пампура, В.М. Свистушкин, Л.Р. Селимзянова, М.Р. Хаитов, Р.М. Хаитов*

Аллергический ринит 100



И.В. Данилычева, А.Е. Шульженко

Анализ изменений в новой редакции европейских клинических рекомендаций по крапивнице
пересмотра 2020 года 142

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

И.М. Гайдук, О.В. Трусова, А.В. Камаев, Р.Н. Аракелян

Опыт проведения сублингвальной аллергенспецифической терапии у ребёнка с сахарным диабетом 152



— в открытом доступе на сайте журнала

CONTENTS

OBITUARIES

Natalia I. Ilina, Georgy O. Gudima

Rakhim Musaevich Khaitov (06.01.1944 – 11.03.2022) 6

REVIEWS

Igor S. Gushchin, Rakhim M. Khaitov

Elimination of participants in the allergy mechanism: elimination of homeostasis mechanisms?
New approaches to the treatment of allergies 11

Dali Sh. Macharadze

On the question of the validity of epidemiological data regarding atopic dermatitis 43

ORIGINAL STUDY ARTICLES



Irina A. Manto, Elena A. Latysheva, Daria O. Timoshenko, Yulia A. Gornostaeva, Aristitsa M. Kostinova, Ekaterina N. Medunitsyna, Tatyana N. Myasnikova, Tatyana S. Romanova, Nailya Kh. Setdikova, Evgeniy A. Frolov, Olga V. Shubina, Tatiana V. Latysheva

Hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency: a retrospective study of 194 patients. 53

Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov, Darina V. Kiseleva

Efficacy of anti-IL-5 therapy with mepolizumab for severe bronchial asthma and concomitant inflammatory nasal diseases in real clinical practice 67

Elena V. Prosekova, Maxim S. Dolgoplov, Vitaly A. Sabynych, Oksana L. Zhdanova, Alina I. Turyanskaya

Characteristics of cytokine gene polymorphisms in children with different phenotypes of bronchial asthma 80

Valentina M. Berzhets, Stanislava Yu. Petrova, Lyubov N. Nesterenko, Pavel V. Samoylikov, Svetlana V. Khlgatian, Nina S. Petrova, Anna V. Vasilyeva

Actual questions of standardization of water-salt extracts of mixed allergens from house dust mites intended for medicinal forms of sublingual immunotherapy. 91

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES



Natalia G. Astafieva, Alexander A. Baranov, Elena A. Vishneva, Nikolay A. Daihes, Alexander V. Zhestkov, Natalya I. Ilyina, Olga V. Karneeva, Elena P. Karpova, Irina A. Kim, Andrey I. Kryukov, Oksana M. Kurbacheva, Raisa Ya. Meshkova, Leyla S. Namazova-Baranova, Natalia M. Nenasheva, Gennadiy A. Novik, Evgeny V. Nosulya, Ksenia S. Pavlova, Alexander N. Pampura, Valery M. Svistushkin, Liliya R. Selimzyanova, Musa R. Khaitov, Rakhim M. Khaitov

Allergic rhinitis 100



Inna V. Danilycheva, Andrey E. Shulzhenko

Analysis of changes in the new edition of the European Clinical Guidelines on urticaria 2020 revision 142

CASE REPORTS

Irina M. Gaiduk, Olga V. Trusova, Andrey V. Kamaev, Renata N. Arakelyan

Sublingual allergen-specific therapy in a child with diabetes mellitus. 152



Open Access online

Дорогие читатели, коллеги, друзья!

Вот уже много лет Российский аллергологический журнал является основным изданием в сфере аллергологии и клинической иммунологии, отражающим научные открытия, результаты клинических исследований и решения практических задач в области аллергических и иммуноопосредованных заболеваний. Несмотря на твёрдое намерение РААКИ и редколлегии журнала РАЖ оставаться вне политики и вести свою активность только в рамках образовательной и лечебной деятельности, мы не можем не выразить сочувствие нашим коллегам и их семьям, пострадавшим в результате конфликта на Украине, и искренне надеемся на ближайшее мирное урегулирование.

Несмотря на то, что каждый год ставит новые задачи и создаёт препятствия для планомерного развития практического здравоохранения и фундаментальной науки, мы продолжаем двигаться вперёд.

Как обычно, много планов построено на 2022 год, который блестяще открыла церемония награждения лауреатов первой премии имени А.Д. Адо. Награды и ценные призы были вручены в четырёх номинациях: научные работы в области аллергологии и клинической иммунологии; практические случаи в области аллергологии и клинической иммунологии; новые технологии, инновации, проекты, изобретения в области аллергологии и иммунологии и связанных смежных областях науки и техники; общественная деятельность (публичные проекты в социальных сетях и СМИ), направленная на улучшение здоровья населения в целом и больных с аллергическими заболеваниями в частности. Мы надеемся, что мероприятие станет ежегодным и войдёт в традицию. Будем рады вашим заявкам к концу 2022 года.

В этом году нас ждёт ещё много интересных научных событий. Будут проведены два ежегодных конгресса РААКИ: XVIII Междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии и II Конгресс по молекулярной аллергологии (IMAC). Планируются региональные конференции по всей России, школы для врачей и пациентов. С подробностями предстоящих мероприятий вы можете ознакомиться на сайте <https://raaci.ru/>.

В этом году вступает в силу новый классификатор болезней МКБ-11. Этапы адаптации документа найдут своё отражение и на страницах нашего журнала.

В разработке — проекты клинических рекомендаций по первичным иммунодефицитам с нарушением синтеза антител, а также пересмотр клинических рекомендаций по наследственному ангиоотёку. В ближайшее время документы будут размещены на сайте РААКИ (<https://raaci.ru/>), и члены ассоциации смогут стать участниками создания позиционных документов. Ждём ваши комментарии и дополнения.

Мы искренне надеемся, что в этом году ваши научные работы станут частью нашего журнала!

Редколлегия Российского аллергологического журнала и Президиум РААКИ желают вам успехов в 2022 году и надеются на дальнейшее сотрудничество!

*Н.И. Ильина
Е.А. Латышева*

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1530>

Рахим Мусаевич Хаитов (06.01.1944 – 11.03.2022)

Н.И. Ильина, Г.О. Гудима

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

АННОТАЦИЯ

Отечественная наука понесла тяжёлую утрату.

11 марта 2022 года скончался Рахим Мусаевич Хаитов — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, научный руководитель ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, главный аллерголог-иммунолог Минздрава России, член бюро Отделения физиологии и фундаментальной медицины РАН, заведующий кафедрой клинической аллергологии и иммунологии МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России.

Ключевые слова: некролог; Рахим Мусаевич Хаитов; аллергология-иммунология.

Как цитировать

Ильина Н.И., Гудима Г.О. Рахим Мусаевич Хаитов (06.01.1944 – 11.03.2022) // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 1. С. 6–10. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1530>

Рукопись получена: 18.03.2022

Рукопись одобрена: 21.03.2022

Опубликована: 22.03.2022

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1530>

Rakhim Musaevich Khaitov (06.01.1944 – 11.03.2022)

Natalia I. Ilina, Georgy O. Gudima

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

ABSTRACT

Russian science has suffered a heavy loss.

On March 11, 2022, Rakhim Musaevich Khaitov died. Rakhim Musaevich Khaitov was an Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Scientific Director of the National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Chief Allergist-Immunologist of the Ministry of Health of Russia, member of the Bureau of the Department of Physiology and Fundamental Medicine RAS, Head of the Department of Clinical Allergology and Immunology, Moscow State Medical University named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Health of Russia.

Keywords: obituary; Rakhim Musaevich Khaitov; allergology-immunology.

To cite this article

Ilina NI, Gudima GO. Rakhim Musaevich Khaitov (06.01.1944 – 11.03.2022). *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(1):6–10. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1530>

Received: 18.03.2022

Accepted: 21.03.2022

Published: 22.03.2022

Рахим Мусаевич Хаитов родился в 1944 г. в Самарканде. В 1967 г. с отличием окончил Самаркандский медицинский институт, в стенах которого, ещё будучи студентом 3-го курса, начал научную деятельность. В 1968 г. защитил кандидатскую диссертацию, в 1972 г. — докторскую, которую подготовил в Москве, в Институте биофизики Минздрава СССР. В 1974 г. в отделе иммунологии Института биофизики он организовал и возглавил лабораторию генетического контроля иммунного ответа.

Рахим Мусаевич стоял у истоков создания первого в нашей стране Института иммунологии Минздрава СССР. Он перешёл в этот институт вместе с коллективом руководимой им лаборатории. В 1983 г. был назначен заместителем директора Института иммунологии по научной работе, в 1988 г. стал директором Института иммунологии и возглавлял его в течение 30 лет, а с 2014 г. был его научным руководителем.

В 1980 г. Рахиму Мусаевичу было присвоено звание профессора. В 1991 г. он был избран членом-корреспондентом РАМН, в 1997 г. — действительным членом РАМН, в 2006 г. — действительным членом РАН.

Рахим Мусаевич Хаитов — ведущий специалист в области фундаментальной и клинической иммунологии и аллергологии. Работы академика Р.М. Хаитова оказали значительное влияние на развитие отечественной и мировой науки, способствовали становлению современной иммунологии в наиболее важных её областях — фундаментальной, прикладной и общеобразовательной. Рахим Мусаевич внёс значительный вклад в развитие фундаментальных и прикладных аспектов иммунологии, аллергологии, вакцинологии, иммуногенетики, биотехнологии. Он является автором и соавтором более 1000 научных работ, в том числе более 70 монографий, руководств и учебников по иммунологии, более 50 авторских свидетельств, а также российских и международных патентов. Им разработаны новые методы диагностики, профилактики и лечения аллергий, опухолевых и инфекционных заболеваний, включая ВИЧ-инфекцию/СПИД, гепатиты, грипп, COVID-19 и др.

Труды Р.М. Хаитова заложены в основу фундаментальных представлений об иммунной системе, в том числе о механизмах миграции и регуляции дифференцировки кроветворных стволовых клеток. Автором описаны механизмы регуляции функций тимуса и гипофизарно-адреналовой системы (1990–2000 гг.). Им открыты неизвестные ранее медиаторы костного мозга. Обнаружены и изучены неизвестные ранее субпопуляции клеток иммунной системы (2000–2010 гг.). На протеомном и молекулярно-генетическом уровнях исследована часть генома человека, осуществляющая регуляцию иммунного ответа. С разработкой этой проблемы связаны перспективы генодиагностики и персонализированной медицины, лечения онкологических, аутоиммунных, инфекционных и аллергических заболеваний (2010–2019 гг.). Логичным продолжением

фундаментальных исследований академика Р.М. Хаитова стало создание новых принципов конструирования вакцинирующих препаратов с повышенными защитными свойствами — вакцин нового поколения. Эти препараты разработаны, производятся и широко используются в клинической практике в России и за рубежом (вакцины против гриппа, брюшного тифа, дизентерии). Учёным подготовлены к производству принципиально новые вакцины против аллергических заболеваний (2010–2019 гг.). Для терапии нарушений иммунитета Р.М. Хаитовым и его сотрудниками создан ряд новых эффективных лекарств (полиоксидоний, Тактивин, Миелопид, Иммуномакс и др.), широко используемых в практической медицине. В последние годы Рахим Мусаевич активно работал в области разработки средств профилактики и лечения COVID-19.

Академик Р.М. Хаитов вместе со своими учениками создал широкий спектр средств и изделий для диагностики инфекций, аллергий, иммунозависимых патологий, оценки и мониторинга иммунологического, аллергологического и иммуногенетического статуса людей, в том числе занятых на производстве с опасными условиями труда. Разработал методы типирования генов иммунного ответа и оценки их функций. Создал высокотехнологичные отечественные наборы реагентов и оборудование, позволяющее широко внедрять эти достижения в здравоохранение. В настоящее время эти реагенты и приборы применяются практически во всех субъектах Российской Федерации и за рубежом.

Под руководством Р.М. Хаитова проведены работы по оценке иммунного и аллергологического статуса большого контингента взрослого и детского населения России и влияния на него неблагоприятных факторов физической, химической и биологической природы; создана иммунологическая карта страны. Решены проблемы обеспечения иммунобезопасности ликвидаторов аварии на ЧАЭС, работников вредных производств, предприятий по уничтожению ядерного и химического оружия, ракетного топлива, а также населения, проживающего вблизи таких объектов и зон экологического бедствия.

Развитие иммунологической службы страны тесно связано с научной и научно-организаторской деятельностью Рахима Мусаевича Хаитова. Долгие годы Р.М. Хаитов был главным аллергологом-иммунологом Минздрава России. По его инициативе на территории России была создана сеть лабораторий и центров клинической иммунологии, в номенклатуру врачебных и провизорских специальностей введена специальность «аллергология и иммунология».

В 1994 г. с целью объединения в сообщество учёных и врачей аллергологов и иммунологов Р.М. Хаитов создал Российскую ассоциацию аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), президентом которой был сам до настоящего времени. Он представлял нашу страну в Совете национальных обществ Европейской академии

аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ) и Всемирной аллергологической организации (WAO).

Рахим Мусаевич Хаитов вёл серьёзную научно-организационную работу. Был членом рабочей группы по развитию спортивной медицины Совета при Президенте Российской Федерации по развитию физической культуры и спорта; членом Секции № 7 «Медицина и здравоохранение» Межведомственного совета по присуждению премий Правительства Российской Федерации в области науки и техники и членом этого Межведомственного совета; председателем и членом Экспертного совета РАН по иммунологии Отделения физиологических наук РАН; членом секции № 1 Координационного научно-технического совета Роскосмоса «Космическая биология и физиология»; членом Центральной аттестационной комиссии Минздрава России, а также Научного совета Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине»; входил в состав рабочей группы экспертов по вопросам иммунопрофилактики инфекционных болезней Минздрава России; был членом Научного совета Минздрава России, экспертом РАН и Российского научного фонда. Рахим Мусаевич возглавлял диссертационный совет по специальностям «иммунология» и «клиническая иммунология, аллергология».

С 1988 по 2021 г. Р.М. Хаитов занимал должность главного редактора журнала «Иммунология», с 1997 по 2019 г. — журнала «Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика». Был председателем редакционного совета «Российского аллергологического журнала», членом редколлегий ряда отечественных и международных журналов: «Вестник Академии медицинских наук», «Медицина экстремальных ситуаций», «Аллергология и иммунология», «Имунопатология, аллергология, инфектология», «Цитокины и воспаление», «Медицинская иммунология», «Инфекция и иммунитет», «Сахарный диабет», «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» и др., членом редколлегий информационных изданий по наукам о жизни Всероссийского института научной и технической информации РАН. Р.М. Хаитов входил в состав редакционных коллегий журналов *AIDS*, *Cellular & Molecular Immunology*, *Self/Nonself*.

Рахим Мусаевич уделял большое внимание вопросам образования и подготовки научных и медицинских кадров. Им создана большая научная школа, под его руководством выполнены и защищены 69 кандидатских диссертаций, 40 его учеников стали докторами наук. С 2005 г. Р.М. Хаитов возглавлял кафедру клинической аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Выполняя обязанности главного аллерголога-иммунолога Минздрава России, Рахим Мусаевич значительное внимание уделял совершенствованию аллергологической и иммунологической службы. По его инициативе

специальность «аллергология и иммунология» была введена в номенклатуру врачебных и провизорских специальностей РФ, в различных регионах страны были созданы лаборатории и центры клинической иммунологии по оценке иммунного статуса населения, профилактике и борьбе со СПИДом. Важной частью организационной работы Р.М. Хаитова была постоянная забота об улучшении условий труда врачей аллергологов-иммунологов, а также о повышении качества специализированной медицинской помощи населению.

Научные достижения и активная научно-организационная деятельность академика Р.М. Хаитова были отмечены премиями и правительственными наградами. В 1973 г. ему была присуждена премия Ленинского комсомола в области науки и техники, в 1979 г. — премия имени А.А. Богомольца, в 1995 г. — премия РАН имени И.И. Мечникова, в 2001 г. — Государственная премия РФ в области науки и техники за работу «Конъюгированные полимер-субъединичные иммуногены и вакцины», в 1996 г. — премия Правительства РФ в области науки и техники «За разработку, внедрение в промышленное производство и клиническую практику нового типа иммунокорректирующих лекарственных препаратов пептидной природы — Тактивина и Миелопида», в 2004 г. — премия Правительства РФ в области науки и техники за учебник «Иммунология», в 2012 г. — Государственная премия в области науки и технологий «За выдающиеся достижения в научном и практическом развитии отечественной иммунологии». В 2015 г. награждён почётной грамотой Президента Российской Федерации. Академик РАН Р.М. Хаитов награждён орденом Трудового Красного Знамени, орденами Почёта, «За заслуги перед Отечеством» III и IV степени, а также рядом отраслевых и зарубежных наград.

Глубокие соболезнования в связи с кончиной академика Р.М. Хаитова высказал Президент Российской Федерации В.В. Путин, дав высокую оценку научной и общественной деятельности Рахима Мусаевича. О большом вкладе Р.М. Хаитова в развитие биомедицины и отечественного здравоохранения говорили руководитель ФМБА России В.И. Скворцова, министр здравоохранения РФ М.А. Мурашко, руководитель Роспотребнадзора А.Ю. Попова. Выдающиеся достижения Р.М. Хаитова в области фундаментальной иммунологии, организации науки, профессионального образования отметили президент РАН академик А.М. Сергеев, вице-президент РАН академик В.П. Чехонин, академики В.А. Ткачук, М.Д. Алиев, В.А. Тутельян, О.О. Янушевич, В.В. Зверев, А.В. Караулов, А.Г. Габиров, С.М. Деев, А.М. Егоров, члены-корреспонденты РАН И.С. Гущин, А.С. Симбирцев, А.В. Тутельян и многие другие.

Телеграммы с соболезнованиями в адрес родных и близких Р.М. Хаитова, его коллег, Института иммунологии поступили из отделения биологических наук РАН от академика-секретаря РАН М.П. Кирпичникова;

руководителя секции физико-химической биологии академика РАН О.А. Донцовой; академиков РАН Ю.В. Наточина, М.А. Островского, М.В. Угрюмова, Л.П. Филаретовой; членов-корреспондентов РАН Ф.И. Атауллаханова, Н.Н. Дыгало; руководства Российского фонда фундаментальных исследований (председатель — академик РАН В.Я. Панченко); академика Г.П. Котельникова (председатель Самарской губернской думы), а также из ФГБУ «НИЦЭМ имени Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (от директора академика РАН А.Л. Гинцбурга); ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России (от директора члена-корреспондента РАН А.С. Самойлова); ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России (от генерального директора профессора С.М. Юдина); ФГБУП СПб НИИВС ФМБА России (от директора В.П. Трухина, первого заместителя директора А.Н. Васильева); Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН (от коллектива, директора профессора О.Э. Соловьевой и научного руководителя академика РАН В.А. Черешнева); ФГБУ «ГНЦ дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России (от коллектива и директора члена-корреспондента РАН А.А. Кубанова); Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии (от директора члена-корреспондента РАН В.Х. Хавинсона, заместителя директора профессора Л.В. Козлова); ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (от директора академика РАН Г.Т. Сухих); НИИ фармакологии им. В.В. Закусова (от научного руководителя института академика РАН С.Б. Середенина, и.о. директора члена-корреспондента РАН Ю.В. Вахитовой); ФИЦ биотехнологии РАН (от научного руководителя академика РАН В.О. Попова, директора д.б.н. А.Н. Федорова, профессора Б.Б. Дзантиева); ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии» Минобрнауки России (от директора д.б.н. А.Н. Силкова, научного руководителя института академика РАН В.А. Козлова); ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (от президента университета академика РАН И.И. Долгушина, и.о. ректора академика РАН А.В. Важенина); Оренбургского ФИЦ УРО РАН (от директора академика РАН С.В. Черкасова и академика РАН О.В. Бухарина); ФГБНУ «Институт эволюционной физиологии и биохимии» имени Сеченова» РАН (от директора д.м.н. М.Л. Фирсова); ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (от коллектива, директора профессора А.В. Дмитриева, научного руководителя академика РАН Г.А. Софронова, заведующего отделом иммунологии профессора А.В. Полевщикова, заведующего отделом медицинской биотехнологии и иммунофармакологии члена-корреспондента РАН А.С. Симбирцева); ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России (от директора

профессора А.С. Радилова); ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр» ФМБА России (от коллектива и директора В.С. Криштопина); от коллектива ФГБУ «Северо-Кавказский научно-клинический центр» ФМБА России; ФГБУ «ФИЦ питания и биотехнологии» (от научного руководителя института академика РАН В.А. Тутельяна, директора члена-корреспондента РАН Д.Б. Никитюка, первого заместителя директора члена-корреспондента РАН С.А. Хотимченко); ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (от коллектива и директора члена-корреспондента РАН С.И. Куцева); от коллектива ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России; ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» Минздрава КБР (от д.м.н. М.С. Шогеновой); ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики» ФМБА России (от директора С.А. Романова); от коллектива ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»; от профессора Л.П. Сизякиной (Ростовский-на-Дону медицинский университет Минздрава России); от коллектива ООО НПО «Петровакс Фарм».

Соболезнования получены от Президиума Академии наук Республики Узбекистан, Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан (от коллектива и директора академика АН РУз Т.У. Ариповой), Самаркандского медицинского института имени И.П. Павлова (от ректора профессора Ж.А. Ризаева).

Память Рахима Мусаевича Хаитова почтили зарубежные учёные — лауреат Нобелевской премии Рольф Цинкернагель (Швейцария); профессор Себастьян Джонстон (Имперский колледж, Лондон; директор Британского центра изучения аллергических механизмов астмы, Великобритания); профессор Рудольф Валента (Венский медицинский университет, Австрия; Каролинский институт, Стокгольм, Швеция); профессор Чезми Акдис (директор Швейцарского института исследований аллергии и астмы, Давос, Швейцария; главный редактор журнала *Allergy*); профессор Винфрид Пикл (Венский медицинский университет, Австрия); профессор Александр Кабанов (Университет Северной Каролины, Чапел-Хилл, США; МГУ им. Ломоносова, Москва); д-р Рос Валтон (Имперский колледж, Лондон, Великобритания); д-р Майкл Эдвардс (Имперский колледж, Лондон; старший преподаватель Медицинского факультета Национального института сердца и легких, Великобритания).

Глубокую скорбь по поводу кончины Р.М. Хаитова выразили коллективы и представители образовательных учреждений и профессиональных ассоциаций, аллергологи различных регионов России, в их числе сотрудники кафедры аллергологии и иммунологии Пензенского института усовершенствования врачей; коллектив Ассоциации по изучению иммунодефицитов Казахстана и Медицинского университета Астаны (профессор Е. Ковзель); профессор И.В. Демко и аллергологи-иммунологи

Красноярского края и Сибирского федерального округа; профессор Р.М. Файзуллина; профессор Г.М. Биккинина и коллектив ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа); врачи аллергологи-иммунологи Свердловской области и Уральского федерального округа, главный аллерголог-иммунолог МЗ СО и УФО д.м.н. Е.К. Бельтюков; врачи-аллергологи и главный аллерголог-иммунолог Костромской области д.м.н. А.Е. Баскакова; коллектив Смоленского государственного медицинского университета Минздрава России и заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии главный аллерголог-иммунолог ДЗ

Смоленской области профессор Р.Я. Мешкова; сотрудники Лечебно-диагностического центра иммунологии и аллергологии (Самара); профессор Н.И. Косякова и сотрудники отделения иммунологии и аллергологии Клиники Пущинского научного центра РАН, а также многочисленные специалисты аллергологи-иммунологи — представители лечебных учреждений и региональных отделений РААКИ.

Коллектив редакции Российского аллергологического журнала выражает искренние соболезнования родным и близким Р.М. Хаитова в связи с тяжёлой утратой.

Светлая память о Рахиме Мусаевиче сохранится в сердцах его близких людей, коллег, учеников.

ОБ АВТОРАХ

* **Наталья Ивановна Ильина**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru

Георгий Олегович Гудима, д.б.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2864-6949>;
eLibrary SPIN: 5307-9425; e-mail: goudima@gmail.com

AUTHORS' INFO

* **Natalia I. Ilina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru

Georgy O. Gudima, Dr. Sci. (Biol.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2864-6949>;
eLibrary SPIN: 5307-9425; e-mail: goudima@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1514>

Устранение участников механизма аллергии — устранение механизмов гомеостаза? Новые подходы к лечению аллергии

И.С. Гуштин, Р.М. Хаитов

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

АННОТАЦИЯ

Участие аллергической реакции и её главных составляющих элементов (IgE, тучные клетки/базофилы, эозинофилы) в поддержании разных видов гомеостатической функции в настоящее время становится всё более очевидным, что проиллюстрировано на примере таких эволюционных приобретений, как противопаразитарный и противоопухолевый способы устойчивости организма высокоорганизованных видов животных. В сохранение механизмов этих форм гомеостаза вовлекаются все три участника аллергической реакции, откуда следует всё более часто высказываемое опасение, что длительное поддержание блокады активности этих участников и тем более их устранение может сопровождаться нежелательными последствиями в виде подавления специфических механизмов гомеостаза. Это следует учитывать при внедрении в клиническую практику новых групп противоаллергических средств, ориентированных на длительное, а то и пожизненное применение.

Обращение к разработке и использованию противоаллергических средств, устраняющих участников аллергического ответа, приобретённых в ходе эволюции и выполняющих гомеостатические функции, происходит, скорее, от безысходности положения при лечении пациентов с тяжёлым течением заболевания, устойчивым к другим методам противоаллергической терапии. Понимание и принятие такого представления в научном сообществе может послужить толчком к совершенствованию существующих и созданию принципиально новых и стратегически оправданных методов предотвращения **не самой возможности, а необходимости** развития аллергического ответа. На сегодняшний день такими методами являются восстановление полноценности барьерных систем; аллергенспецифическая иммунотерапия; использование естественных способов ограничения, остановки и обратного развития (разрешения) аллергической реакции.

Ключевые слова: аллергия; гомеостаз; IgE; Fc_εRI; тучные клетки; эозинофилы; противопаразитарная устойчивость; противоопухолевая устойчивость.

Как цитировать

Гуштин И.С., Хаитов Р.М. Устранение участников механизма аллергии — устранение механизмов гомеостаза? Новые подходы к лечению аллергии // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 1. С. 11–42. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1514>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1514>

Elimination of participants in the allergy mechanism: elimination of homeostasis mechanisms? New approaches to the treatment of allergies

Igor S. Gushchin, Rakhim M. Khaitov

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

ABSTRACT

The participation of an allergic reaction and its main constituent elements (IgE, mast cells/basophils, and eosinophils) in maintaining various types of homeostatic function is becoming increasingly obvious. This is illustrated by the example of such evolutionary acquisitions as antiparasitic and antitumor types of resistance of the organism of highly organized animal species. All three participants in the allergic reaction are involved in the preservation of the mechanisms of these forms of homeostasis, from which follows the frequently expressed fear that prolonged maintenance of the blockade of the activity of these participants. Even more so, their elimination may be accompanied by undesirable consequences in the form of suppression of specific homeostasis mechanisms, which should be taken into account when introducing into clinical practice of new groups of antiallergic drugs focused on long-term and even lifelong use.

The appeal to the development and use of antiallergic agents that eliminate the participants in the allergic response, acquired in the course of evolution and performing homeostatic functions, rather stems from the hopelessness of the situation in the treatment of patients with a severe course of the disease who are resistant to other methods of antiallergic therapy. Understanding and acceptance of such a concept in the scientific community can serve as an impetus for the improvement of existing and the creation of fundamentally new and strategically justified methods of preventing **not the very possibility but the need for** the development of an allergic response. Today, such methods are the restoration of the usefulness of barrier systems, allergen-specific immunotherapy, and use of natural methods to limit, stop, and reverse development (resolution) of an allergic reaction.

Keywords: allergy; homeostasis; IgE; FcεRI; mast cells; eosinophils; antiparasitic resistance; antitumor resistance.

To cite this article

Gushchin IS, Khaitov RM. Elimination of participants in the allergy mechanism: elimination of homeostasis mechanisms? New approaches to the treatment of allergies. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(1):11–42. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1514>

ВВЕДЕНИЕ

С 30-х годов XX века, когда была установлена роль гистамина и его рецепторов в патогенезе аллергической реакции, исследования контроля аллергического процесса стали ориентироваться на научно обоснованный направленный поиск и создание противоаллергических средств. Это направление активно развивалось в последующие годы [1], а в настоящее время приобрело огромные масштабы в связи с ошеломляющим потоком нового фактического материала по общей и прикладной иммунологии [2]. При этом для оправдания использования новых групп противоаллергических средств не в полной мере учитывались биологические функции этой формы реактивности. Сказанное обязывает уделять большее внимание изучению биологической функции аллергического ответа и учитывать её при создании новых и совершенствовании существующих методов противоаллергического лечения.

Непосредственными предпосылками к настоящей работе были материалы, обобщённые в предыдущих сообщениях. Во-первых, сравнительно давно было обосновано представление о том, что аллергия является биологически целесообразной формой реактивности, возникающей в ответ на поступление в организм низких доз антигена / аллергена в определённом временном режиме вследствие нарушения функции барьерных тканей [3]. При этом было обращено внимание на то, что в самом механизме аллергического ответа заложены способы остановки и обратного развития аллергического воспаления, что обеспечивает его разрешение при прекращении аллергенной стимуляции. Во-вторых, анализ и систематизация разрозненных сведений показали, что эволюционное приобретение и развитие аллергической реактивности происходит благодаря появлению особого типа антител (изотипа IgE) и специфических для них клеточных рецепторов (Fc_εRI), чем достигается уникальная способность на длительный период вооружать эволюционно более древних участников процесса — клетки воспаления. В результате клетки воспаления приобретают возможность распознавать малые количества антигенного материала, поступающего в организм при неполноценности барьерных систем, и организовывать специфически направленную против этого патогена воспалительную реакцию [4, 5], в чём и можно усмотреть биологическую целесообразность этого явления. В-третьих, воздействие на тот же организм возрастающих количеств одного и того же аллергена обеспечивает переключение способа реагирования на эволюционно более древние формы иммунного ответа, формирующие специфическую устойчивость (толерантность) к антигену, уменьшающую потребность в развитии аллергического реагирования. Последнее, как хорошо известно, проиллюстрировано естественными условиями (например, при естественной иммунизации пчеловодов высокими дозами яда пчёл) и результатами искусственных приёмов повышения антигенной

нагрузки (при аллергенспецифической иммунотерапии) [6]. Наконец, в-четвёртых, всё вместе взятое использовано для обоснования стратегически наиболее оправданных лечебных и профилактических противоаллергических мер, ориентированных на восстановление функции барьерных систем организма, совершенствование аллергенспецифической иммунотерапии и использование естественных способов разрешения аллергического воспаления и их имитации [7, 8]. Следует ещё раз подчеркнуть, что такой подход направлен не на устранение возможности аллергической реактивности, а на устранение необходимости организма прибегать к аллергическому ответу [8].

Большинство же используемых лечебных принципов и приёмов ориентировано в настоящее время на устранение самих участников аллергического ответа, причём оптимальная преследуемая цель состоит в достижении наиболее полного устранения/подавления этих участников. Практически все компоненты аллергического ответа находятся под прицелом существующих или разрабатываемых средств радикального их устранения [9]. Это относится и к главным эффекторным исполнителям аллергической реакции — тучным клеткам. Тучные клетки также становятся мишенью воздействий, стабильно и надолго (а в наиболее преследуемом варианте — на весь оставшийся период жизни индивида) инактивирующих функциональные способности этих клеток [10–12].

Вместе с тем современное объяснение механизма аллергического процесса основано на известных доказательствах того, что он обеспечивается вовлечением разнообразных молекулярных и клеточных участников [13, 14], которые выполняют в организме разные гомеостатические функции. В прежнее время, когда фармакотерапевтические противоаллергические вмешательства не были столь интенсивными, радикальными и продолжительными, какими они становятся сейчас, вопрос о последствиях их длительного применения не был актуален. Сейчас же положение дел коренным образом меняется и заставляет уделять пристальное внимание исследованию и анализу возможных последствий продолжительного подавления функций гомеостатических механизмов, тем более их устранения.

В связи со сказанным представляет интерес рассмотрение, во-первых, принципиальной значимости участия в гомеостазе наиболее важных для патогенеза аллергии функциональных элементов, которые оказываются мишенью существующих или потенциальных длительных противоаллергических воздействий, и, во-вторых, вероятных нежелательных их последствий.

Для патогенеза IgE-опосредованной аллергии (немедленной гиперчувствительности) наиболее значимыми, как хорошо известно, являются противоаллергенные антитела изотипа IgE, вооружаемые ими клетки-организаторы аллергической реакции (в первую очередь тучные клетки и базофилы) и привлекаемые в зону аллергической реакции дополнительные участники развития и поддержания аллергического воспаления, прежде всего эозинофилы.

Отсюда следует, что рассмотрение прогемеостатической роли именно этих функциональных единиц, подавление или исключение которых может иметь нежелательные последствия, представляет первичный интерес. При этом нельзя не отдавать себе отчёт в том, что такая задача не может быть выполнена в одной статье. Основные элементы (в частности, иммуноглобулин E, тучные клетки, эозинофилы) — составляющие звенья аллергической реакции — выполняют широкий спектр гомеостатических функций, обеспечивающих противопаразитарное, противовирусное, антибактериальное, противогрибковое действие [15–24], защиту от ядов и токсинов [15, 17, 18, 25], противоопухолевое действие [17, 24, 26, 27]; участвуют в ангиогенезе [26], процессах репарации тканей [23], иммунорегуляции [24, 26], метаболическом гомеостазе [23] и многом другом, поддерживая тем самым гомеостаз.

В настоящей статье выбраны лишь некоторые показательные примеры восстановления и поддержания гомеостаза функциональными участниками запуска, развития и внешних проявлений аллергической реактивности. Это, во-первых, паразитарные инфекции, вызванные многоклеточными эндо- и экзопаразитами, так как именно эволюционным взаимодействиям позвоночных с паразитами часто придаётся главная роль в возникновении аллергической реактивности и её биологическом предназначении (при этом инфекции, вызванные простейшими паразитами, не рассматриваются, поскольку противоположные эффекты участников аллергического ответа, а именно угнетение либо усиление клинических проявлений инфекций, проявляющиеся при определённых обстоятельствах, представлены в ряде доступных работ [21, 28–30]). Во-вторых, участие составляющих звеньев IgE-ответа в противоопухолевой защите, поскольку эта проблема имеет особую остроту и актуальность. Дополнительным аргументом в пользу сделанного выбора является то, что в обеспечении противопаразитарной устойчивости и в комплексе противоопухолевого действия принимают участие все три составляющие аллергической реакции: IgE, тучные клетки/базофилы и эозинофилы.

ПРОТИВОПАРАЗИТАРНОЕ ДЕЙСТВИЕ УЧАСТНИКОВ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ОТВЕТА

Формирование устойчивости к гельминтам

Как упомянуто, известная и давно высказанная гипотеза относительно появления в эволюции IgE состоит в том, что его образование связано с формированием механизма защиты хозяина от многоклеточных паразитов, токсинов окружающей среды и ядов [15]. Глистные инвазии являются наиболее распространёнными паразитарными инфекциями человека и включают аскаридоз, трихоцефалёз, анкилостомидозы, стронгилоидоз, шистосомоз,

лимфатический филяриоз, онхоцеркоз. Ими поражены порядка двух миллиардов людей в мире [31, 32].

По распространённому мнению, защита хозяина от инфекций, вызванных гельминтами и некоторыми другими паразитами, обеспечивается Th2-ответом и образующимся антигенспецифическим IgE [15, 18, 33, 34]. Именно на примере гельминтозов наиболее полно изучена роль IgE в противопаразитарном иммунитете. При инфекции, вызванной *Trichinella spiralis*, иллюстрировано гистохимическими данными выраженное внутриклеточное отложение IgE вокруг некротизированных цист [16]. В пользу того, что IgE является возможным фактором приобретения иммунитета к повторному инфицированию *Schistosoma mansoni*, в сравнительно давних исследованиях получены экспериментальные доказательства. Имунная защита воспроизводилась пассивным переносом антигенспецифического IgE [35, 36]. В серии исследований, выполненных *in vitro* ещё в 80-е годы предыдущего столетия, наглядно было продемонстрировано, что антигенспецифический IgE обеспечивал опосредованную эозинофилами, макрофагами и тромбоцитами цитотоксичность по отношению к паразитам [33, 37, 38]. В эпидемиологических исследованиях была обнаружена связь между высоким уровнем противоглистных антител изотипа IgE и устойчивостью к реинфицированию [39–41].

Особую ценность для выяснения роли IgE в формировании устойчивости к паразитам имеют результаты, полученные на модели паразитарной инфекции, воспроизводимой на мышах с дефицитом IgE. Эти сведения обобщены в недавно опубликованной работе [18]. На таких животных защитная роль IgE показана при инфекциях, вызванных *Brugia malayi*, *Heligmosomoides polygyrus*, *Nippostrongylus brasiliensis*, *T. spiralis* [42–44]. Основным выводом этих работ является то, что у мышей, дефицитных по IgE, снижается защита хозяина от паразитов.

В пользу того, что противопаразитарная защита связана с сывороточным IgE, свидетельствуют также данные о заметном повышении числа возникновения инфекции, вызванной гельминтами, у лиц, находящихся на лечении омализумабом [45]. В этом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 137 участников находились в зоне повышенного риска возникновения инфекции, вызванной гельминтами. Все пациенты сначала получали противоглистное лечение, а затем омализумаб (по поводу бронхиальной астмы или круглогодичного аллергического ринита) или плацебо. Использование омализумаба было ограничено одним годом (52 нед). Данные о контроле содержания общего и специфического по отношению к гельминтам IgE не приведены. Вполне вероятно, что при существенном удлинении продолжительности использования омализумаба проявится более выраженное его действие на устойчивость хозяина к гельминтам. Несмотря на умеренное влияние омализумаба на частоту возникновения глистных инвазий, высказана рекомендация предупреждать о такой потенциальной

опасности лечения омализумабом лиц, проживающих или собирающихся посетить районы с неблагоприятной эндемической обстановкой [46].

Следует заметить, что противопаразитарное действие антител изотипа IgE может поддерживаться антителами изотипа IgG. На мышях с дефицитом IgG и IgE показано, что совместное действие антител изотипов IgG и IgE оказывается более эффективным, чем каждого из этих изотипов, в изгнании *Strongyloides venezuelensis*. Это действие опосредуется рецепторами, соответственно FcγRIII и FcεRI, на тучных клетках [47].

Нужно также дополнить, что генетические особенности хозяина могут влиять на участие IgE в противопаразитарном иммунитете. Так, дефицитные по IgE мыши линии SJA/9 оказались устойчивыми к первичному и вторичному инфицированию *N. brasiliensis* и *T. spiralis* [48], в то время как BALB/c IgE^{-/-} мыши были более чувствительны к *T. spiralis*, чем контрольные животные [43].

Кроме того, в некоторых случаях IgE и тучные клетки могут проявлять и такие действия во время противопаразитарного ответа хозяина, которые оказываются более «полезными» для паразита, чем для хозяина [15]. Отчасти особенности результатов этих исследований могут быть объяснены предположением о том, что за длительный период сосуществования позвоночных и паразитов, исчисляемый миллионами лет, отдельные виды паразитов в определённых обстоятельствах приобрели способность использовать в своих интересах эффекторные механизмы IgE-ответа, осуществляемые с участием антител изотипа IgE, тучных клеток и базофилов. Например, допускается, что паразитарные антигены индуцируют IgE-ответ, IgE-опосредованную активацию тучных клеток и высвобождение вазоактивных медиаторов, которые в очагах паразитарной инфекции вызывают изменения микроциркуляции и сосудистой проницаемости, облегчающие поступление питательных продуктов от хозяина к паразиту.

К обсуждаемому вопросу относится одно из небезынтересных предположений о форме эволюционно выработанной способности гельминтов ограничивать противопаразитарное действие специфических по отношению к антигенам паразита IgE [49]. Как известно, вызванная гельминтами инфекция характеризуется ранним (до образования паразитспецифических IgE) повышением уровня неспецифических по отношению к паразитарным антигенам IgE (общего IgE). Предполагается, что паразитнеспецифический IgE конкурирует с противопаразитарным IgE за связывание с FcεRI на тучных клетках и тем самым препятствует активации последних и осуществлению IgE-зависимого изгнания паразитов [50, 51]. К сожалению, убедительная экспериментальная проверка этой гипотезы пока не проведена, но существуют данные, показывающие, что введение паразитнеспецифического IgE снижало защиту мышей от инфекции, вызванной *T. spiralis* [49].

Следует заметить, что результаты изучения влияния уровня IgE на противопаразитарную устойчивость не всегда

согласуются с приведёнными выше данными о защитной функции этого иммуноглобулина, в частности при шистосомозе. Показано, что усиление образования общего IgE в ответ на первичное инфицирование мышей *S. mansoni* подавлялось анти-IgE-антителами. Подавление IgE-ответа сопровождалось снижением количества гельминтов и продукции числа яиц, рассчитанного на одного гельминта, что было расценено, скорее, как «вредная», чем «полезная» для хозяина роль IgE при шистосомозе [52]. Однако вскоре после публикации этой работы появилась другая, в которой было показано, что у IgE^{-/-} мышей определялось более высокое содержание гельминтов и подавление образования гранулём вокруг яиц при первичном инфицировании животных *S. mansoni* [53], что соответствовало представлению об участии IgE в элиминации *S. mansoni* при первичном инфицировании. Неоднозначные результаты исследований на мышях подкрепили гипотезу о том, что уровень IgE имеет незначительное влияние на шистосомоз у мышей [16, 18]. Высказано предположение о том, что при шистосомозе мышей участие IgE в устойчивости к паразиту опосредуется действием IgE на низкоаффинный рецептор (CD23), что может облегчать представление паразитарного антигена и последующую продукцию защитных антител изотипа IgG₁, а стимуляция высокоаффинного рецептора (FcεRI) на тучных клетках и базофилах не имеет решающего значения в защите от шистосом [16]. Это соответствовало данным о том, что дефицит FcεRI у мышей не влиял на количество накапливаемых шистосом [54].

Заслуживают упоминания и данные о разных изоформах иммуноглобулина E, различающихся своими функциями. Известно, что антитела, образуемые B1-клетками, присутствующими в приборьерных полостях и экспрессирующими преимущественно IgM, обладают значительно меньшей аффинностью и специфичностью, чем антитела, продуцируемые B2-клетками. Сравнительно недавно (в 2018 году) на мышях было показано, что инфицирование гельминтами приводит к образованию не только высокоаффинных противогельминтных IgE, но и низкоаффинных полиспецифических IgE [55], образуемых не B2-, а B1-подобными клетками. Такие низкоаффинные антитела конкурируют с высокоаффинными IgE, образуемыми B2-клетками, и за счёт этого препятствуют обусловленному тучными клетками усилению изгнания червей-паразитов. Однако перенос этих данных на человека пока преждевременен из-за того, что присутствие B1-клеток у человека окончательно не установлено. Правда, маркеры, используемые для идентификации B1-клеток, обнаружены на популяциях как активированных клеток, так и клеток памяти [56], но исследования на человеке ограничены лишь циркулирующими клетками.

Эффекторные функции IgE-опосредованного противопаразитарного иммунитета выполняются теми же клетками, которые составляют эффекторное звено IgE-опосредованных аллергических реакций, прежде всего тучными клетками [57]. Известно, что в очагах поражения,

вызванного гельминтами, возникают перераспределение и гиперплазия тучных клеток, а такие клетки, находясь в непосредственной близости к паразитам, имеют признаки активации, о чём свидетельствует их дегрануляция [18]. Различные воздействия на хозяина, приводящие к увеличению представительства тучных клеток, сопровождаются повышением противопаразитарной устойчивости. Так, обработка животных IL-3 [58] или IL-18 совместно с IL-2 [59], приводившая к увеличению числа тучных клеток в слизистой кишечника, а также их предшественников в селезёнке и брыжеечных лимфоузлах [58], ускорила изгнание червей у мышей, инфицированных *Strongyloides ratti*, *S. venezuelensis*. Напротив, воздействия, сопровождавшиеся уменьшением содержания тучных клеток в слизистой оболочке кишечника, тормозили изгнание *T. spiralis* [60, 61]. К такому результату приводило использование антител к фактору стволовых клеток (SCF) или к его рецептору (c-Kit), который присутствует на тучных клетках, и стимуляция которого участвует в клеточном выживании, пролиферации и дифференцировке клеток. У дефицитных по IL-3 мышей, у которых подавлена вызванная гельминтами пролиферативная реакция слизистых тучных клеток, снижалась устойчивость к *S. venezuelensis* [62].

Повышение содержания слизистых тучных клеток, наступающее после инфицирования *H. polygyrus*, *N. brasiliensis*, *T. spiralis*, *S. ratti*, оказывалось подавленным у мышей, дефицитных по IL-4 [57].

Все эти данные были истолкованы таким образом, что гиперплазия слизистых тучных клеток связана с формированием устойчивости хозяина к гельминтам [18], а увеличение содержания тучных клеток в желудочно-кишечном тракте является выраженным признаком инфекционного процесса, вызванного глистными инвазиями (нематодами), за исключением *Trichuris muris* [63].

Изгнание паразитов из желудочно-кишечного тракта связывают, таким образом, с выраженной гиперплазией слизистых тучных клеток, их дифференцировкой и активацией, сопровождающейся высвобождением биологически активных веществ, в частности содержащихся в гранулах этих клеток химаз (сериновых протеаз, подобных химотрипсину). Протеаза-1 (β -химаза) тучных клеток мыши (mucosal mast cell protease-1, mMCP-1) экспрессирована преимущественно в интраэпителиальных слизистых тучных клетках. Её содержание в кровотоке и просвете кишечника увеличивается до максимальных значений в период изгнания паразитов. Для оценки *in vivo* функции специфических для слизистых тучных клеток β -химаз были получены трансгенные мыши, у которых отсутствовал ген белка mMCP-1 [64]. У мышей с устранением гена *mMCP-1* наблюдались значительная задержка изгнания *T. spiralis* и увеличение отложения личинок в мышцах, несмотря на присутствие нормального, а иногда и повышенного числа слизистых тучных клеток. Ни плодовитость, ни количество червей не подавлялись у *mMCP-1*^{-/-} мышей. Эти данные свидетельствовали о том, что образуемая

слизистыми тучными клетками mMCP-1 оказывает противопаразитарное действие и способствует изгнанию червей.

Протеазы тучных клеток переваривают подобные коллагену белки зрелых форм *Necator americanus* (вид паразитических круглых червей, вызывающих у человека некатороз) [65]. Эти белки выполняют защитную функцию кутикулы червя, и их повреждение обеспечивает доступ иммунотоксическому действию на червя. Антиген нематоды (*T. spiralis*) активирует тучные клетки крыс, инфицированных этим червём, и высвобождаемые в результате этого медиаторы тучных клеток вызывают сокращение гладкой мускулатуры кишечника, чем, как считают, способствуют изгнанию паразита [66].

Показано также, что повышение проницаемости кишечника и секреции жидкости в его полость является фактором, содействующим изгнанию паразитов. Инфекция, вызванная нематодой *Heligmosomoides polygyrus*, характеризовалась снижением абсорбции глюкозы и повышением секреции жидкости в ответ на действие медиаторов тучных клеток (гистамина и простагландина E₂), что может принимать участие в механизме защиты хозяина от нематод [67, 68].

Противодействие гельминтам дополняется ещё и тем, что активированные тучные клетки подавляют внедрение паразита в слизистую кишечника. При возникновении мастоцитоза в слизистой кишечника мышей, инфицированных личинками *S. venezuelensis*, имплантация взрослых форм нематод в слизистую кишечника угнеталась, причём степень мастоцитоза и степень инвазии паразита в слизистую кишечника находились в обратной зависимости. Такое действие объясняется тем, что гликозаминогликаны тучных клеток препятствуют внедрению нематод в слизистую кишечника [69].

При инфекции, вызванной *N. brasiliensis*, большее значение в обеспечении устойчивости хозяина к паразиту придают базофилам [18], что основывается на данных исследований, выполненных на животных с дефицитом базофилов [70, 71]. Однако при использовании отличных от применённых в этих работах методов получения дефицитных по базофилам мышей результаты были другими, что делало сомнительным участие базофилов в изгнании *N. brasiliensis* и развитии тканевой эозинофилии при первичном и повторном заражении [72].

Как следует из приведённых выше сведений, участие тучных клеток не является универсальным по отношению к разным видам гельминтов. Недавно получены данные о том, что тучные клетки не являются обязательными для запуска иммунного ответа и обеспечения защиты мышей при инфицировании филариями *Litomosoides sigmodontis* [73].

Взаимодействие с разными видами гельминтов может осуществляться помимо тучных клеток и другими клетками врождённого иммунитета, входящими в состав эффекторного звена аллергического ответа. Давно и хорошо известным признаком паразитарных инфекций является

повышение содержания эозинофилов в периферической крови и в местах нахождения гельминтов. Привлечение эозинофилов в ткани может осуществляться тучными клетками за счёт различных перекрывающихся друг друга механизмов [74]. Представление о том, что эозинофилы обеспечивают защиту хозяина от паразитов, основывалось на результатах многих наблюдений, обобщённых в специальных работах [75, 76]:

- 1) по данным эпидемиологических исследований, существует прямая связь между уровнем эозинофилов и степенью защиты хозяина от гельминтов, в частности на примере шистосомоза в странах Африки [77, 78];
- 2) эозинофилы мигрируют из кровеносного русла и скапливаются в местах расположения гельминтов;
- 3) в присутствии антител и/или комплемента эозинофилы дегранулируют и поражают гельминты *in vitro* за счёт действия гранулярных эозинофильных белков — главного белка со свойствами основания (major basic protein, MBP) и эозинофильного катионного белка (eosinophil cationic protein, ECP) [79, 80];
- 4) большое количество эозинофилов обнаруживается *in vivo* прикрепленными к интактным или поврежденным гельминтам;
- 5) *in vivo* также продемонстрирована дегрануляция эозинофилов, находящихся вблизи или на поверхности гельминта [76];
- 6) устранение эозинофилов обработкой мышей анти-IL-5-антителами удлиняло выживаемость *Angiostrongylus cantonensis* [81], что подтверждало представление о защитной противопаразитарной активности эозинофилов.

Недавно обнаружено, что эозинофилы и нейтрофилы уничтожают личинки *S. ratti in vivo* и обездвиживают их *in vitro* внеклеточными ДНК эозинофильными и нейтрофильными ловушками [82]. В согласии с представлением о защитной роли эозинофилов находятся недавно полученные данные, что эозинофилы опосредуют иммунитет к филяриям (при тканевой инфекции паразитом) [83, 84].

Однако этим данным противоречат результаты других исследований, выполненных на экспериментальных моделях инфекций, вызванных гельминтами у мышей. Например, ЕСР не оказывает немедленного действия, которое можно было ожидать, на инфекцию, вызванную *S. mansoni* [85]. На модели паразитарной инфекции с использованием истощения эозинофилов *in vivo* у мышей получены данные, свидетельствующие о том, что эозинофилы существенно не влияют на течение заболевания, вызванного *S. mansoni* [86, 87].

Имеются даже сведения, что паразиты, по крайней мере *T. spiralis*, вовлекают и используют эозинофилы для поддержания собственного существования [88]. Правда, допустимо предположить, что это свойство удалось приобрести только отдельным видам паразитов в ходе длительной эволюции.

Возможно, что расхождения в оценке роли эозинофилов в вызванной гельминтами инфекции связаны с тем, что осуществление функции этих клеток в значительной

степени определяется используемой линией мышей и видом гельминта [89].

Хотя роль эозинофилов в патогенезе заболеваний, вызванных гельминтами, требует уточнения, всё же следует согласиться с обоснованной и наиболее распространённой точкой зрения, что эозинофилия является выраженным признаком этих инфекций, а сами эозинофилы могут вовлекаться в механизмы защиты хозяина от паразитов [90].

Общая картина прогомеостатической роли Th2-иммунного ответа на вызванные гельминтами кишечные инфекции удачно охарактеризована в работе одной из групп исследователей, активно изучающих участие IgE и тучных клеток в противопаразитарном иммунитете [18], что в обобщённой форме может быть представлено следующими приведёнными ниже положениями.

О связи повышения устойчивости человека к паразитам с возрастанием уровня противопаразитарных антител изотипа IgE свидетельствуют прежде всего многочисленные эпидемиологические данные, накопленные за последние почти 100 лет [16, 18, 91].

1. Важным обстоятельством является то, что характер и выраженность IgE-ответа зависят от особенностей хозяина и паразита. Иммунный ответ хозяина характеризуется повышением уровней не только антигенспецифических, но и неспецифических по отношению к паразитам IgE, гиперплазией слизистых тучных клеток, эозинофилией тканей и крови, иногда повышением количества базофилов, а также тканевой перестройкой [92, 93]. При этом большая часть IgE оказывается неспецифичной по отношению к испытываемым антигенам паразита [91], что, как отмечено выше, может использоваться паразитом для угнетения IgE-опосредованного противопаразитарного действия.
2. Противогельминтное действие антител изотипа IgE, как и их участие в аллергических реакциях, опосредуется высокоаффинным рецептором (Fc ϵ RI), представленным на различных клетках, включая тучные и базофилы (у человека и мышей), а также дендритные и эозинофилы (у человека). Кроме этого, IgE взаимодействует с низкоаффинным рецептором (CD23), представленным на эозинофилах, дендритных клетках, тромбоцитах, макрофагах (у человека) и В-клетках (у человека и мышей), что также может вносить вклад в противопаразитарное действие Th2-ответа [18].
3. Связывание паразитарного антигена со специфичным для него IgE, фиксированным на Fc ϵ RI, приводит к активации эффекторных клеток (тучных клеток и базофилов), что вызывает высвобождение предсуществующих и вновь образуемых медиаторов, которые способствуют изгнанию паразитов [94].
4. Специально обращено внимание на существование и другого механизма, способствующего изгнанию паразита, в основе которого лежит антителозависимая клеточная цитотоксичность, опосредуемая рецепторами для IgE и/или IgG [18].

Формирование устойчивости к иксодовым клещам

Иксодовые клещи (Acari: Ixodidae) — кровососущие облигатные эктопаразиты животных и человека, главные из членистоногих переносчики клещевых патогенов, в том числе возбудителей, вызывающих энцефалиты, боррелиоз (болезнь Лайма), бабезиоз человека [95], острую лихорадку с тромбоцитопеническим синдромом [96], туляремию и пр. [97]. Клещи сосут кровь хозяина в течение нескольких суток и за счёт потребляемой крови увеличивают свою массу приблизительно в 120 раз. Во время высасывания крови хозяину вводится слюна с содержащимися в ней веществами, облегчающими клещу питание кровью: вещества, закрепляющие («заякоривающие») ротовую часть клеща в коже хозяина, обладающие ферментативной, сосудорасширяющей активностью, подавляющие свёртываемость крови, а также противодействующие противоклещевым реакциям со стороны хозяина (противовоспалительному, иммуносупрессивному действию). Подробное описание состава слюны клещей, в том числе факторов, обладающих антигенными свойствами, сдерживающих или способствующих IgE-ответу хозяина, приведено в ряде работ [98]. Приобретение устойчивости к клещам проявляется затруднением потребления крови (увеличением его продолжительности), уменьшением объёма потребляемой крови (снижением прироста массы паразита), числа насосавшихся клещей и продукции яиц. Эти показатели и используются для оценки степени устойчивости хозяина к паразиту. Специальное внимание в обзорных работах обращают на немалочисленные сведения о том, что частота передачи различных патогенов от клеща хозяину снижается у животных, приобретших устойчивость к клещу [19].

Помимо известных аллергических проявлений (IgE к углеводу галактоза-альфа-1,3-галактоза — альфа-Gal-синдром [98, 99]), взаимодействие с этими эктопаразитами вызывает формирование IgE-зависимого иммунитета к антигенному материалу слюны [19, 98].

Экспериментально показано, что морские свинки, кролики, мыши после одного или нескольких укусов клещами приобретают устойчивость к последующей инфекации¹ [100–102]. Формирование такой устойчивости, как упомянуто выше, происходит несмотря на то, что к хозяину попадают вместе со слюной различные вещества с иммуносупрессивными и противовоспалительными действиями. Вещества, противодействующие иммунному ответу (образованию антител, активации комплемента, пролиферации Th1-клеток) хозяина, оказывающие противовоспалительное действие, идентифицированы не только в слюне, но и в слюнных железах паразита [103, 104].

Особый интерес вызывают данные, полученные на человеке и свидетельствующие о защитном действии

предварительной инфекации клещами людей, проживающих в эндемичном по болезни Лайма регионе: у лиц, имевших проявление кожной гиперчувствительности к укусам клещей (т.е. признака ранее состоявшегося контакта человека с паразитом), реже возникали эпизоды болезни Лайма [105].

Существуют экспериментальные данные о том, что формирование устойчивости хозяина к клещам опосредуется реакциями иммунитета, обеспечиваемыми IgE. Это подтверждалось результатами исследований, в которых была воспроизведена пассивная передача устойчивости к клещам сывороткой крови хозяина с приобретённой устойчивостью, что свидетельствовало о связи этого эффекта с антителами. Такие результаты были получены на морских свинках при использовании разных видов клещей: *Dermacentor andersoni* [106], *Amblyomma americanum* [107], *Ixodes holociclus* и *Rhipicephalus appendiculatus* [108]. Сыворотка крови мышей, у которых уровень IgE возрос стократно после повторного заражения клещом *Haemaphysalis longicornis*, была активна в реакции пассивного переноса. В условиях, при которых происходит инактивация антител изотипа IgE (прогревание сыворотки крови при 56°C в течение 2 ч), сыворотка утрачивала защитное действие [109].

По-видимому, формирование устойчивости к клещам может быть связано и с другим изотипом иммуноглобулина, что, как предполагают, зависит от вида животного-хозяина. У морских свинок адаптивный перенос защитного действия сыворотки крови животных, инфицированных личинками *Amblyomma americanum*, сохранялся после прогревания сыворотки, а очищенный IgG₁, полученный от инфицированных животных, в реакции пассивного переноса воспроизводил противоклещевую устойчивость [107].

Активация эффекторного звена защитного действия IgE-ответа осуществляется передачей сигнала через высокоаффинный рецептор для IgE, что подтверждается исследованием, содержащим сведения об отсутствии формирования устойчивости к личинкам клеща *H. longicornis* у мышей с дефицитом Fc ϵ RI (*Fcer1g^{-/-}*) [110].

Наиболее вероятными исполнителями противопаразитарного действия в этом случае можно было бы предположить тучные клетки и базофилы. До последнего времени трудно было сделать окончательное заключение о том, какие из этих клеток берут на себя функцию обеспечения устойчивости хозяина к клещам. Не исключено, что предпочтение в выполнении этой роли может отдаваться, по-видимому, тем или иным клеткам в зависимости от вида животного-хозяина и представителя иксодовых клещей. Приведённые ниже сведения частично проясняют эту проблему.

В местах укусов клещами экспериментальных животных, которые ранее подвергались первичному заражению (сенсibilизации), при повторной инфекации возникает скопление клеток, участвующих в иммунных реакциях. У морских свинок в этих местах происходила инфильтрация ткани базофилами и эозинофилами, причём базофилы

¹ Инфекация (от лат. infestare — *нападать*) — заражение организма человека или животного паразитами: насекомыми, клещами и другими членистоногими.

составляли порядка 70% всех рекрутированных в эту зону клеток [111, 112]. Скопление базофилов, эозинофилов и нейтрофилов в местах укусов клещами установлено и у человека [113], причём степень инфильтрации ткани эозинофилами (но не нейтрофилами) соответствовала степени инфильтрации базофилами. Через 12 ч после укуса клещом число тучных клеток в области поражения было сопоставимо с числом этих клеток вне зоны укуса.

В работе S.J. Brown и соавт. показано, что обработка морских свинок антисывороткой к базофилам, уменьшавшая содержание базофилов, устраняла устойчивость хозяина, что подтверждало гипотезу о значении базофилов в приобретённой устойчивости к клещам [114]. Однако неясно, насколько эти сведения могут быть перенесены на других животных, в том числе и на человека. Учитывая предпочтительное использование мышей в экспериментальной практике, особое внимание следует обратить на исследования, выполненные на этих животных. В течение долгого времени считали, что базофилы у мышей не имеют существенного значения в приобретении устойчивости к клещам, что, по-видимому, могло быть связано с трудностью идентификации этих клеток у мышей. В работах одной исследовательской группы обосновывалось мнение о том, что именно тучные клетки имеют основное значение в приобретении мышами устойчивости к клещам. Такое заключение было сделано на том основании, что мыши с дефицитом тучных клеток не приобретали устойчивости к клещам (*H. longicornis*), а базофилы не удавалось обнаружить в участках ткани, где питались клещи [109, 115, 116]. В противоречии с этим были результаты, полученные другой исследовательской группой на той же самой линии мышей с дефицитом тучных клеток и продемонстрировавшие приобретение устойчивости, но к другому виду клещей (*Dermacentor variabilis*) [117, 118]. Именно поэтому вопрос о связи роли базофилов и тучных клеток в приобретённом иммунитете к клещам с генетическими особенностями хозяина и клеща остаётся открытым.

На многие проблемные вопросы, касающиеся IgE-опосредованного развития устойчивости хозяина к клещам, были даны ответы в работе группы японских молекулярных биологов и иммунологов [110]. В соответствии с приведёнными выше данными о том, что приобретение устойчивости к клещам опосредуется антителами (изотипа IgE), было показано, что ни дефицитные по B-клеткам мыши (μ MT мыши), ни *Fcer1g*^{-/-} мыши (с недостаточностью по γ -цепи Fc ϵ RI) не приобретали устойчивость к клещам при повторной инфекации (*H. longicornis*). Однако, что оказалось неожиданным, дефицитные по тучным клеткам *Kit*^{W-sh/W-sh} мыши, получившие костномозговые тучные клетки от *Fcer1g*^{-/-} мышей, обладали способностью приобретать устойчивость к клещам, как и мыши, получившие костномозговые тучные клетки «дикого» типа. Это подтверждало, что Ig-рецепторы на тучных клетках необязательны для приобретения устойчивости, свидетельствуя тем самым о неизвестном ранее механизме устойчивости

к клещам с участием тучных клеток, но отличном от допуславшегося классического Fc ϵ RI-зависимого вовлечения в этот процесс тучных клеток, как при реакции немедленной гиперчувствительности. Принимая во внимание то, что экспрессия Fc ϵ RI у мышей ограничена практически тучными клетками и базофилами, можно было предположить, что именно базофилы вовлекаются в антителозависимое приобретение противоклещевой устойчивости.

Рекрутирование базофилов в тканевые участки прикрепления клещей во время 2-й инфекации продемонстрировано специальным методом, в основе которого лежало определение протеазы mMCP-8. Дело в том, что базофилы мышей не выявляются обычно используемой окраской по Романовскому-Гимзе. Из числа протеаз тучных клеток мышей mMCP-8 и mMCP-11 экспрессируются практически только базофилами [119]. Использование в качестве маркера базофилов mMCP-8 позволило установить, что 1-я инфекация (сенсбилизация) мышей не сопровождалась скоплением базофилов в коже: они скапливались в ткани только через 12 ч после 2-й инфекации, и затем число их увеличивалось в 40 раз через 96 ч. В этих же участках ткани возрастало количество нейтрофилов и эозинофилов.

Эти сведения давали основание полагать, что именно базофилы осуществляют IgE-опосредованную защиту хозяина от клещей. Подтверждением этого стали результаты испытания эффекта удаления базофилов на устойчивость к клещам [110]. Обработка мышей противобазофильными моноклональными антителами (mAb) подавляла приобретение устойчивости к клещам. В качестве таких mAb использованы анти-CD200R3 Ba103 антитела. CD200R3 экспрессируется на тучных клетках и базофилах и функционирует как рецептор активации этих клеток. Ba103 mAb, полученные иммунизацией крыс первичными базофилами, избирательно окрашивали базофилы крови, селезёнки, костного мозга, а также перитонеальные и кожные тучные клетки, но не тучные клетки кишечника. Внутривенное введение Ba103 mAb приводило к транзиторному удалению базофилов, но не тучных клеток [120]. Тем же действием обладали и другие mAb — MAR-1 (специфичные к Fc ϵ R1 α мышей), удаляющие базофилы. Но поскольку и те и другие mAb могли взаимодействовать с тучными клетками, то был использован другой способ удаления базофилов. Были получены мыши *Mcpt8*^{DTR}, которые экспрессируют человеческий рецептор для дифтерийного токсина только на базофилах, и потому действием дифтерийного токсина достигалось эффективное избирательное удаление этих клеток [110].

Адоптивный перенос обогащённых базофилами CD49b⁺ клеток селезёнки от «дикого» типа мышей, которые предварительно были подвергнуты 1-й инфекации (но не от незаражённых прежде мышей), передавал наивным мышам устойчивость к клещам. То же воспроизводилось при использовании обогащённых базофилами CD49b⁺ клеток селезёнки инфицированных *Mcpt8*^{DTR} мышей. Удаление

дифтерийным токсином базофилов у доноров клеток перед процедурой переноса делало невозможным перенос устойчивости к клещам. Это позволило предположить, что базофилы, вооружённые противоклещевыми антителами, выполняют решающую роль в антителозависимой противоклещевой устойчивости. Действительно, адоптивный перенос обогащённых базофилами клеток селезёнки мышей «дикого» типа (но не *Fcer1g^{-/-}* мышей), прошедших 1-ю инфестацию, обеспечивал передачу устойчивости к клещам наивным мышам. Другими словами, присутствие $Fc\epsilon RI$ на базофилах оказывается необходимым для антителозависимой устойчивости к клещам [110].

Заключительным звеном поэтапного противопаразитарного процесса в организме хозяина является высвобождение из базофилов гистамина. Последний действует на кератиноциты, способствуя гиперплазии эпидермиса в участке питания клеща, что «цементирует» это место. В результате происходит подавление возможности питания кровью и отпадение клеща. Такое представление сформировалось на основании довольно давно полученных экспериментальных данных на разных видах животных.

Было обнаружено, что у крупного рогатого скота с разной степенью устойчивости к иксодовому клещу *Boophilus microplus* могут быть воспроизведены кожные реакции на аллерген клещей. Степень выраженности этих реакций находится в прямой связи со степенью устойчивости к клещам. Содержание гистамина в коже также находится в прямой связи как с уровнем противоклещевой устойчивости, так и выраженностью кожных аллергических реакций [121]. Эти результаты позволили предположить, что аллергический ответ на антигены клеща и гистамин, накапливающийся в коже в месте укуса клещом, составляют механизм формирования устойчивости хозяина к паразиту.

Эти косвенные данные свидетельствовали о том, что более раннее отпадение личинок *Boophilus microplus* от высокоустойчивых особей крупного рогатого скота следует за высвобождением гистамина в месте прикрепления паразита. Эксперименты *in vivo* и на моделях *in vitro* показали, что часть личинок отделяется после введения *in vivo* или добавления *in vitro* гистамина. Такая роль гистамина оказалась уникальной, так как другие медиаторы, такие как брадикинин, простагландин E_2 , 5-гидрокситриптамин (серотонин) и дофамин, практически не влияли на поведение клещей *in vivo*. Участие гистамина в обеспечении резистентности хозяина подтверждалось характерной гистологической картиной в участках питания, а также поведением личинок [122].

Получены данные, свидетельствующие о вовлечении гистамина в приобретение противоклещевой устойчивости и другими видами животных. В местах прикрепления личинок иксодового клеща *D. andersoni* у морских свинок с приобретённой устойчивостью к клещу содержание гистамина было существенно выше, чем в тех же тканевых участках животных при первичном (сенсibilизирующем) воздействии клеща [121].

На модели приобретения устойчивости кроликов к клещам *Ixodes ricinus* показано, что защитное действие гистамина осуществляется через стимуляцию H_1 -рецепторов. Ежедневная обработка животных H_1 -антигистаминным препаратом мепирамином в течение всего периода сенсibilизации, начиная с первичного воздействия клеща, подавляла развитие устойчивости кроликов к клещу [123].

В последние годы подробное изучение участия гистамина, высвобождаемого из базофилов, поступивших в место укуса клещом, выполнено на мышах [124]. Как указывалось выше, у мышей, заражённых личинками клещей *H. longicornis*, и тучные клетки, и базофилы играют ключевую роль в формировании приобретённой устойчивости к клещам. Однако оставалось неясным, в какой степени каждый из этих типов клеток способствует этому процессу. В процитированной работе исследовали влияние некоторых медиаторов, высвобождаемых этими клетками и ответственных за приобретённую устойчивость к клещам. Обработка мышей H_1 -антигистаминными (но не H_2) препаратами устраняла приобретённую устойчивость к клещу, в то время как гистамин или синтетические агонисты H_1 -рецепторов подавляли кормление клещей даже при первом заражении. У мышей, дефицитных по продукции гистамина (с отсутствием гистидиндекарбоксилазы), было подавлено или полностью устранено развитие приобретённой устойчивости к клещу, что указывало на решающую роль гистамина в этом процессе. Адоптивный перенос тучных клеток или базофилов, полученных от мышей с отсутствием дефицита гистамина или от мышей с дефицитом медиатора, мышам-реципиентам, лишённым тучных клеток и базофилов, показал, что гистамин, продуцируемый базофилами, но не тучными клетками, важен для проявления приобретённой устойчивости к клещу. Во время второго, но не первого заражения клещами, базофилы накапливались и образовывали кластер, окружающий ротовую часть клеща, в эпидермисе, тогда как тучные клетки были разбросаны и локализованы в основном в дерме, более удалённо от ротовой части клеща. Это объясняет, почему гистамин, высвобождаемый из базофилов, намного более эффективен, чем гистамин, высвобождаемый из тучных клеток. У мышей с достаточным содержанием гистамина наблюдалось утолщение эпидермиса в участке повторного питания клеща. Все эти данные показывают, что гистамин, высвобождаемый из инфильтрирующей кожу базофилов, а не из резидентных кожных тучных клеток, играет решающую роль в приобретении устойчивости к клещу, возможно, за счёт стимуляции эпидермальной гиперплазии, препятствующей питанию клещей [124].

Приведённые выше результаты исследований формирования устойчивости организма хозяина к кровососущим клещам позволяют охарактеризовать его как ступенчатый процесс установления гомеостатического состояния [19]. При первичной инфестации (сенсibilизирующее действие) антигенпредставляющие клетки захватывают

антигены слюны клеща в участках его питания, вслед за чем мигрируют в дренирующие лимфатические узлы. Наивные CD4⁺-Т-клетки, отвечающие на преподнесение антигена антигенпредставляющими клетками, пролиферируют и превращаются в Th2-клетки и фолликулярные Т-клетки-хелперы в дренирующих лимфатических узлах. Эти клетки выступают помощниками В-клеток в образовании антигенспецифического IgE, поступающего затем в общий кровоток и связывающегося с Fc_εRI на базофилах. Антигенспецифические CD4⁺-Т-клетки разносятся по организму и задерживаются в коже как резидентные CD4⁺-Т-клетки памяти. При повторной инфестации (разрешающее действие) эти резидентные клетки отвечают на действие антигенов слюны клеща секрецией интерлейкина 3 (IL-3), который в свою очередь, действуя на расположенные вблизи от места питания клеща эндотелиальные клетки, облегчает миграцию из общего кровотока вооружённых иммуноглобулином E базофилов. Антигены слюны клеща стимулируют Fc_εRI-опосредованным механизмом поступившие в кожу базофилы, которые секретируют гистамин. Последний, действуя на кератиноциты, способствует эпидермальной гиперплазии в зоне питания клеща, что препятствует его закреплению в коже и питанию.

К сказанному следует добавить, что устойчивость к клещам совпадает с клиническими проявлениями гиперчувствительности хозяина к антигенам клещевого происхождения. Устойчивость проявлялась именно у тех животных, у которых были признаки IgE-опосредованной гиперчувствительности в виде кожного зуда в местах прикрепления клещей.

Таким образом, приведённая картина событий иллюстрирует согласованное действие главных участников аллергического ответа, приводящее к осуществлению гомеостатического механизма устойчивости хозяина к патогену.

СВЯЗЬ АТОПИИ С РИСКОМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Эпидемиологические предпосылки

Свидетельства того, что обеспечиваемый иммуноглобулином E иммунный надзор важен для противодействия малигнизации, получены более 60 лет тому назад [125–127]. Первые работы, выполненные в этом направлении, показали, что существует связь между IgE-опосредованными заболеваниями (и самим IgE) и озлокачествлением, которая проявляется снижением риска возникновения рака при наличии аллергии [126, 128, 129] и уменьшением встречаемости атопии среди больных раком [127]. В последующем нередко появлялись противоречивые данные, но наиболее реальная картина, которая представлена в доступных эпидемиологических работах, состоит в том, что атопические заболевания снижают риск

возникновения рака [130–132]. Однако природа этих взаимоотношений и их влияния на развитие озлокачествления остаётся во многом непонятной, что не позволяет прийти к окончательному заключению.

Предположительные факторы влияния на взаимоотношения аллергии и малигнизации

Предложено несколько гипотез, объясняющих комплекс взаимоотношений аллергии, IgE, злокачественных новообразований и претендующих на раскрытие противоречий в опубликованных данных [125, 132].

1. Гипотеза, усматривающая роль хронического аллергического воспаления в индукции повреждения тканей и последующих мутаций, приводящих к повышению риска возникновения рака.
2. Гипотеза иммунного надзора, предполагающая, что атопия является общим проявлением усиления иммунного ответа, который обеспечивает повышенную способность удаления предшественников злокачественных клеток.
3. Профилактическая гипотеза, допускающая, что симптомы аллергической реактивности (кашель, гиперсекреция слизи) можно рассматривать как механизм снижения риска возникновения рака, обеспечивающий поведенческое устранение потенциальных канцерогенов и тканевую репарацию.
4. Гипотеза Th2-переключения, заключающаяся в способности атопии служить своеобразным направителем/драйвером смещения иммунного ответа в сторону Th2 по отношению к потенциальному противоопухолевому Th1-ответу, что создаёт «иммуносупрессивную среду», благоприятствующую озлокачествлению клеток в местах атопического воспаления.

Однако окончательно обосновать эти гипотезы на сегодня довольно сложно, что обусловлено рядом обстоятельств. Дело в том, что трудно сопоставить данные разных исследований из-за различий в методологии их проведения, недостаточной объективности использованных методов установления или подтверждения атопии и недостаточного учёта других факторов, потенциально способствующих развитию клеточного перерождения (например, семейной предрасположенности, курения, других внешних причин), а также вследствие ограниченного числа наблюдений во многих работах. Кроме того, в реальных условиях, как полагают, картина складывающихся взаимоотношений соответствует комбинации приведённых выше гипотетических факторов. Например, аллергическое воспаление при хроническом его течении (при астме или атопическом дерматите) в комплексе с механизмом Th2-переключения приводит к повышению риска возникновения рака именно в участках воспаления. Напротив, усиление IgE-зависимого иммунологического надзора и активности элементов аллергического

ответа, обладающих профилактическим действием, оказывает защитный противораковый эффект в тканевых участках, удалённых от места аллергической реакции. Такими комбинациями объясняют взаимодействие IgE-ответа и рака [125].

Хроническое аллергическое воспаление и риск злокачественного перерождения ткани

Гипотеза, учитывающая роль хронического воспаления, предусматривает, что повторяющиеся и поддерживаемые симптомы аллергического ответа вызывают со временем хроническое воспаление в участках первичных аллергических проявлений [125]. Соответственно, риск возникновения злокачественного перерождения оказывается повышенным именно в этих зонах. Недавно получены экспериментальные данные, согласующиеся с такими представлениями [133]. Показано, что при моделировании слабого по выраженности хронического воспалительного процесса кожи, вызванного химическими индукторами, происходит повышение уровня поликлонального IgE и рекрутирование в эти участки кожи базофилов с последующей стимуляцией роста и дифференцировки эпителиальных клеток, вызванной Fc ϵ RI-опосредованной активацией базофилов. Это приводило к появлению предшественников раковых эпителиальных клеток, несущих онкогенные мутации, и последующему опухолевому росту, что свидетельствовало о способности IgE-ответа стимулировать опухолевый рост эпителиальных клеток, несущих онкогенные мутации. У мышей с дефицитом IgE вызванная воспалением гиперплазия была сниженной, а мыши с дефицитом Fc ϵ RI или клеток, несущих Fc ϵ RI (базофилов), оказывались защищёнными от развития опухоли. Эти данные указывали на важную роль в этом процессе IgE и Fc ϵ RI-сигналинга. Вместе с тем на основании ранее полученных результатов в этой же работе сделана оговорка, что биологические последствия вовлечённости в хронический процесс IgE зависят от природы антител и тканевого микроокружения.

По данным эпидемиологических исследований, существует связь между астмой и повышенным риском возникновения рака лёгких [134] или между атопическим дерматитом и повышенным риском развития рака кожи (но не меланом) [135]. В этом находят подтверждение предположения о сочетанном действии двух гипотетических вариантов способствования злокачественному росту: хронического воспаления и Th2-переключения [125]. В противоположность этому, при других обстоятельствах (у больных поллинозом [136], аллергическим ринитом [137], экземой/атопическим дерматитом [135] или с отягощённым аллергическим анамнезом в целом [134]) обнаруживается обратная зависимость — снижение риска возникновения рака лёгких. Несколько выполненных метаанализов принципиально подтвердили приведённые закономерности [134, 138, 139]. В том случае, когда распределение больных проводили с учётом времени постановки диагноза астмы, оказалось, что при астме,

установленной в 20-летнем или более позднем возрасте, риск возникновения рака лёгких был выше. Это позволяло допустить, что нелеченная астма представляет больший риск для возникновения рака лёгких, по-видимому, за счёт хронического воспаления [138]. Что касается того, насколько наличие астмы предохраняет от возникновения рака нелёгочной локализации, трудно сделать какое-либо заключение. Это связано с тем, что в большинстве исследований не охарактеризован фенотип астмы и не выделены IgE-зависимая или IgE-независимая формы. Тем не менее упоминания заслуживает работа, включавшая анализ 140 425 случаев госпитализации в период с 1965 по 2004 г., где у 7421 пациента был установлен рак разной локализации в указанный период [140]. У пациентов с множественными повторными госпитализациями по поводу астмы был повышен риск возникновения рака разной локализации (стандартизованный коэффициент заболеваемости 1,7), за исключением рака молочной железы, яичника, неходжкинской лимфомы и миеломы. Выраженное снижение риска отмечено по отношению к раку матки и меланоме. Повышенный риск рака лёгкого и пищевода присутствовал в течение всего периода наблюдения, в то время как риск развития рака желудка возрастал к концу периода. Авторы склонны рассматривать, что обнаруженные связи, скорее, обусловлены самой астмой, чем проводившимся лечением, хотя полностью исключить влияние медикаментозной терапии затруднительно.

Определённые закономерности обнаруживаются при рассмотрении рака кожи. Риск возникновения базальноклеточного рака и сквамозно-клеточной карциномы возрастает у лиц с указанием в анамнезе на атопический дерматит [135, 141–144], но оказывается существенно ниже у больных другими атопическими заболеваниями, в частности аллергическим ринитом [137, 145–147]. Интересная особенность состоит в том, что риск возникновения меланомы меньше, чем немеланомных форм рака кожи, у пациентов с указанием в анамнезе на аллергию [134, 142, 144, 148]. Как и в случае с астмой, наличие атопического дерматита сочетается с уменьшением частоты возникновения рака отдалённой тканевой локализации, включая рак лёгкого [135], колоректальный рак [145], глиому [145, 149]. Это лишний раз позволяет предположить, что риск возникновения рака возрастает в тех случаях, когда органолокализация хронического аллергического воспаления совпадает с местом возникновения опухоли, т.е. в зоне, непосредственно подвергаемой действию участников и продуктов хронического аллергического процесса.

Таким образом, приведённые сведения показывают, что хроническое воспаление определённой ткани, с одной стороны, повышает её способность к озлокачествлению, с другой — участвует в иммунологическом противоопухолевом надзоре, препятствуя возникновению рака отдалённых локализаций. Иными словами, весьма вероятно, что аллергия/атопия может иметь как защитное, так и способствующее развитию опухоли значение. Вместе

с тем следует особо подчеркнуть, что в цитируемых выше работах недостаточно учтены, во-первых, фенотипы патологии, причисляемой к аллергической (астмы и атопического дерматита), и, во-вторых, виды и продолжительность противоаллергической/противовоспалительной терапии, которые могут влиять на индукцию и поддержание малигнизации.

Тем более трудно дать сколько-нибудь удовлетворительное толкование результатов исследований, в которых чётко не дифференцированы клинические формы аллергии и сопутствующие факторы, влияющие на проявления аллергии или возникновение и развитие новообразований. Например, по результатам анализа большого объёма данных из англоязычной литературы, среди группы лиц с самыми различными проявлениями аллергии обнаружено снижение риска возникновения глиомы, колоректального рака, рака гортани, неходжкинской лимфомы, рака пищевода, слизистой полости рта, поджелудочной железы, желудка, тела матки, но повышение риска возникновения рака мочевого пузыря, лимфомы, миеломы, рака простаты. Незаметной была связь аллергии как таковой с раком молочной железы, лейкемией, раком лёгких, меланомой, щитовидной железой. Авторы смогли сделать лишь общее заключение, что связь аллергии и рака называется «сайтспецифической» [150].

Предупредительная противоопухолевая роль симптомов аллергической реакции

Профилактическая гипотеза, которая в целом выглядит довольно умозрительной, предусматривает, что симптомы, вызванные действием аллергена (например, кашель, чихание и пр.), проявляют защитное действие, направленное на удаление потенциальных канцерогенов до того, как они начнут оказывать малигнизирующий эффект [125, 132]. В пользу такого представления приводят известные данные о том, что при наличии респираторной аллергии уменьшается риск возникновения рака желудочно-кишечного тракта (пищевода, желудка, гортани). Так, известен защитный эффект любой формы аллергии или респираторных атопических заболеваний (аллергические риниты, поллиноз) по отношению к раку пищевода [136, 145, 151, 152], а астмы (без установления её формы) — к раку желудка [153]. Обратная связь существует между наличием астмы и рака гортани, аллергического ринита и рака гортаноглотки или рака языка [145, 151, 153].

Принимая во внимание противоопухолевое действие аллергии/атопии, можно ожидать, что противоаллергическая фармакотерапия, устраняющая симптомы аллергической реакции, должна сопровождаться повышением риска возникновения злокачественных новообразований. Это справедливо для клинических ситуаций, при которых наиболее постоянно обнаруживается защитное противоопухолевое действие аллергической реактивности, например, в случае оценки риска возникновения глиомы при аллергии/атопии. Оказалось, что при длительном использовании

H₁-противогистаминных препаратов утрачивалось защитное противоопухолевое свойство аллергии, и риск возникновения глиомы даже повышался [154]. Однако существуют данные, свидетельствующие об обратном, а именно о снижении риска возникновения глиомы при использовании H₁-противогистаминных лекарственных средств [155]. В этом видят подтверждение Th2-переключающей гипотезы [125]. Дело в том, что в механизме противоопухолевой устойчивости при глиоме важную роль отводят Th1-ответу [156], поэтому допускают, что в ряде случаев подавление/устранение Th2-ответа, создающего в данной ситуации «иммуносупрессивную среду», облегчает противоопухолевое действие Th1-ответа.

Следует также учитывать, что определённые H₁-антигистаминные препараты могут проявлять довольно специфическую противоопухолевую активность. Проведён метаанализ данных 429 198 пациентов в Швеции с десятью иммуногенными (рак желудка, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, лёгких, молочной железы, почек и мочевого пузыря, простаты, меланомы и лимфома Ходжкина) и шестью неиммуногенными (рак печени, матки, яичников, мозга/центральной нервной системы, щитовидной железы, неходжкинская лимфома) видами опухолей, диагностированными за период 2006–2017 гг. Наблюдение продолжалось вплоть до 24.02.2019. Показано, что из числа учтённых H₁-антигистаминных препаратов (цетиризин, клемастин, эбастин, фексофенадин, дезлоратадин и лоратадин) приём дезлоратадина был связан с повышением выживаемости при всех «иммуногенных» (т.е. несущих иммуногенные детерминанты и потому чувствительных к иммунотерапии) опухолях, но не при «неиммуногенных». Лоратадин удлинял выживаемость пациентов лишь с отдельными видами опухолей [157].

Имуноглобулин Е в иммунологическом надзоре за опухолевым ростом

В настоящее время имеется довольно много сведений, характеризующих участие IgE в иммунологическом надзоре за опухолями. О защитной функции IgE в противоопухолевом иммунитете свидетельствуют работы, в которых установлено, что высокие уровни сывороточного IgE связаны со сниженным риском возникновения рака. Метаанализом большой группы пациентов показана обратная связь уровня общего IgE с возникновением рака [158]. Обратная связь установлена также между уровнем антител изотипа IgE к распространённым ингаляционным аллергенам и риском возникновения меланомы как у мужчин, так и у женщин, и риском рака молочной железы и репродуктивных органов у женщин [148]. В целом, у больных раком реже встречаются IgE-опосредованные заболевания, чем в контрольной группе лиц [137]. Более низкое содержание IgE выявляли у больных глиомой по сравнению с лицами группы контроля [159, 160]. В крупном проспективном исследовании показано, что ещё до момента постановки диагноза хронического лимфолейкоза

и множественной миеломы (в интервале до 5 лет) у таких лиц определялся значительно более низкий уровень IgE, чем в группе сравнения [161]. Известные эпидемиологические и другие свидетельства существования связи между IgE-опосредованным иммунным надзором и защитой от опухолевого роста недавно подкреплены новыми данными о связи дефицита IgE с повышением риска озлокачествления. По согласованному мнению большой группы специалистов, сверхнизкие концентрации IgE в сыворотке крови людей могут быть использованы в качестве биомаркера повышенного риска возникновения злокачественных новообразований [162].

Результаты многочисленных исследований, выполненных в экспериментальных условиях на материале человека и животных, подтверждают существование противоопухолевой функции у IgE.

Данные о существовании обратной связи между аллергическими болезнями и малигнизацией подкреплены доказательством способности антител изотипа IgE разрушать опухолевые клетки. Антитела изотипа IgE, специфичные к сверхэкспрессированным опухолевым антигенам, превосходят антитела других классов по показателям антителозависимой клеточной цитотоксичности (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) и фагоцитоза. IgE, неспецифически прикрепленный к опухолевым клеткам, оказался мощным адьювантом развития опухолеспецифической иммунной памяти. Активный иммунитет Th2 также может быть достигнут путём применения пероральной иммунизации с использованием эпитопов, имитирующих опухолевые антигены. Антитела изотипа IgE перекрёстно связываются с антигеном живых клеток опухоли, что сопровождается высвобождением токсичных по отношению к клеткам опухоли медиаторов. В работе сделано заключение о том, что тучные клетки, эозинофилы и макрофаги, вооружённые цитотоксическими IgE, могут быть противоопухолевыми эффекторами, отслеживающими жизнеспособные опухолевые клетки в тканях [163]. Примечательно, что мыши линии KN1 с высоким содержанием IgE обладают врождённой повышенной устойчивостью к индукции опухоли (рака молочной железы, экспериментально индуцируемой клетками D2F2/E2), чем линия с пониженным уровнем IgE (Δ M1M2) или дикий тип мышей (BALB/c) [164].

В результате исследования уровней IgE, низкоаффинного рецептора CD23 (растворимой формы — sCD23) и IgE-антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности (IgE-ADCC) у пациентов (12 человек) с раком поджелудочной железы показано значительное увеличение концентрации sCD23 и IgE при сопоставлении с группой сравнения практически здоровых лиц (15 здоровых добровольцев), в то время как не обнаружено различия в содержании других иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG); ADCC (моноклеарными клетками периферической крови) подавлялась анти-IgE-антителами и предварительным иммуноаффинным истощением IgE. По данным проточной

цитометрии и иммунофлуоресцентной микроскопии, в поражённой опухоли ткани поджелудочной железы присутствовали как IgG, так и IgE, но при этом были установлены различия антигенспецифических антител изотипов IgE и IgG: только антитела изотипа IgE распознавали предполагаемый опухолеспецифический белок с молекулярной массой 50 кДа [165].

В другой работе был сконструирован и получен на мышинных миеломных клетках человеческий IgE с вариабельной областью, специфичной для опухолеспецифического белка HER2/neu (human epidermal growth factor receptor 2 — рецептор 2-го типа к человеческому эпидермальному фактору роста) рака молочной железы и яичников человека. (В клетках некоторых опухолей повышена выработка HER2/neu, который, соединяясь с естественным фактором роста, запускает деление опухолевой клетки). На базофилах крысы, экспрессирующих человеческий Fc ϵ R1 (RBL SX-38) и потому фиксировавших этот IgE, в присутствии клеток мышинной карциномы молочной железы, экспрессирующих HER2/neu (D2F2/E2), но не в присутствии растворимого белка HER2/neu, *in vitro* воспроизводилась дегрануляция. Этот сконструированный IgE удлинял выживаемость трансгенных по человеческому Fc ϵ R1a мышей с опухолью D2F2/E2 [166].

Противоопухолевая способность IgE подтверждалась результатами многих испытаний моноклональных антител изотипа IgE, направленных против опухолиндуцирующих вирусов и опухолеспецифических антигенов [125]. Эти сведения, обобщённые в цитируемой работе, находились в согласии с приведёнными выше данными и устанавливали разнообразные механизмы противоопухолевого действия IgE. Они включали прямое действие антител этого изотипа на опухоль и опосредованные клетками эффекты, которые осуществляются через рецепторы Fc ϵ R1 и CD23 (Fc ϵ R1I) посредством ADCC, фагоцитоза и цитотоксических медиаторов. Производимое иммуноглобулином E задействие моноцитов и альтернативно активируемых M2-макрофагов может сопровождаться поляризацией клеток в сторону M1-подобных, классически активируемых макрофагов и повышением рекрутирования макрофагов в ткань опухоли. Кроме того, IgE способствует представлению антигена дендритными и В-клетками и активации CD4 и CD8 Т-клеток, создавая таким образом цитотоксическое окружение опухоли [125]. На примере ряда модельных испытаний показано, что противоопухолевая активность антител изотипа IgE выступала не только как дополнение к действию антител изотипа IgG1, но и превышала его [167, 168].

Естественно, что заметные противоопухолевые свойства IgE ставили вопрос о возможности использования соответствующих IgE-моноклональных антител с лечебной целью. В настоящее время интенсивно проводятся расширенные доклинические исследования противораковых IgE-моноклональных антител с целью выбора кандидатов для клинического использования в лечебных целях [169]. Особое место среди этих кандидатов занимают химерные

IgE-моноклональные антитела, специфичные по отношению к опухольассоциированному антигену, рецептору альфа фолиевой кислоты (folate receptor alpha, FR α), который экспрессируется более чем в 70% случаев у пациенток с раком яичника, а также при ряде других типов опухолей. Эти антитела (Mov18-IgE) проходят клинические испытания и, по предварительным данным, имеют хорошую переносимость с противоопухолевым действием в дозе 0,7 мг, проявляющимся уменьшением внутрибрюшинных метастазов и снижением сывороточного уровня основного онкомаркера рака яичника и его метастазов — CA125 [125, 169].

Учитывая противоопухолевое действие IgE, трудно не согласиться с мнением о том, что длительное поддержание очень низкого сывороточного уровня IgE может повлечь за собой снижение противоопухолевого иммунитета и повысить риск возникновения злокачественных новообразований [162]. В двух работах не были подтверждены ранее полученные данные о возможной связи лечения анти-IgE-препаратом омализумабом с прогрессированием опухолевого роста [170, 171]. В другой работе авторы пришли к выводу, что по данным, полученным ими на обследованной группе пациентов, недостаточно сведений для того, чтобы однозначно установить, связано ли длительное лечение омализумабом с развитием или прогрессированием солидных раковых опухолей [172]. В недавно опубликованной работе обращалось внимание на то, что в проведённых исследованиях допущены некоторые ограничения в формировании групп обследуемых лиц, а сама структура анализа не всегда оказывалась адекватной цели установления связи риска малигнизации с продолжительным использованием омализумаба. В цитируемом сообщении рассмотрены эти ограничения и представлен углубленный анализ имеющихся глобальных сведений, полученных в реальной клинической практике и включённых в международную базу данных ВОЗ по фармаконадзору за нежелательными реакциями VigiBase (г. Уппсала, Швеция). Результаты выполненного исследования позволили авторам прийти к заключению о том, что использование омализумаба может быть связано с повышенным риском малигнизации [173]. До того времени, пока не будут получены данные, подтверждающие безопасность применения анти-IgE-терапии в условиях длительных наблюдений (авторы не уточняют рекомендуемую продолжительность таких исследований), необходимо учитывать приведённые сведения для оценки соотношения риск/польза при выборе анти-IgE-терапии аллергических заболеваний.

Клетки эффекторного звена аллергического ответа в противоопухолевой устойчивости

Микроокружение опухолей представлено изменчивым по составу и функции сообществом резидентных и нерезидентных клеток хозяина, взаимодействующих друг с другом и с клетками опухоли посредством медиаторов и клеточных контактов. Это микроокружение является,

таким образом, средой клеток опухоли, имеющей отношение к запуску и развитию злокачественных новообразований [174]. Клеточный состав микроокружения разнообразен и включает различные клетки иммунного ответа (опухольассоциированные макрофаги, миелоидные клетки, инфильтрирующие опухоль дендритные клетки, фолликулярные хелперные Т-клетки, NK-клетки, NK Т-клетки, опухольассоциированные фибробласты) [17, 26, 175, 176]. Функции, которые приписывают этим клеткам микроокружения, могут быть направлены либо на ограничение опухолевого роста, либо, напротив, способствовать ему [26]. Их участие в опухолевом процессе реализуется за счёт поддержания пролиферативного сигналинга (в частности, посредством хронического воспаления), устойчивости к апоптозу, индукции ангиогенеза, уклонения от иммунного надзора, репрограммирования энергетического метаболизма [175]. В число клеток микроокружения опухолей входят также клетки, которым традиционно приписывается основная функция обеспечения эффекторного звена аллергической реакции и поддержания аллергического воспаления — тучные клетки/базофилы [17] и эозинофилы [24]. У этих клеток сравнительно недавно описаны неизвестные ранее свойства относительно их участия в развитии рака.

Участие тучных клеток в опухолевом процессе, как и других клеток, может быть двояким, способствующим, с одной стороны, росту опухоли, с другой — тормозящим его. По мере накопления научных знаний общее мнение исследователей склонилось к тому, что направленность этого участия зависит по крайней мере от двух обстоятельств. Во-первых, от вида опухоли и, во-вторых, расположения тучных клеток относительно опухолевых клеток. Тучные клетки присутствуют в микроокружении многих солидных и гематологических опухолей человека. В некоторых опухолях, таких как рак щитовидной железы, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря, в карцине Меркеля, лимфоме Ходжкина, неходжкинской лимфоме и плазмцитоме присутствие тучных клеток связывают с неблагоприятным прогнозом [26]. Иная обстановка складывается при раке молочной железы. При этом новообразовании тучные клетки оказывают, скорее, противоопухолевое действие [26, 177]. Есть указания на то, что тучные клетки имеют противоопухолевое действие при некоторых опухолях, чувствительных к фактору некроза опухоли альфа (TNF α) [178, 179]. Отмечают также, что повышение плотности расположения тучных клеток в опухолевой ткани может быть ассоциировано с лучшим прогнозом у больных раком толстого кишечника [180] или раком простаты [181]. В последнем случае отмечено также и подавление роста опухоли [181], но околоопухолевое расположение тучных клеток было связано с усилением роста рака простаты человека [181].

Помимо того, что характер участия тучных клеток зависит от вида опухоли, он различается на разных стадиях опухолевого роста. Низкая плотность тучных клеток

при инвазивной меланоме ассоциирована с плохим прогнозом, но число тучных клеток не связано с выживаемостью пациентов с поверхностной меланомой [182]. При раке простаты сначала тучные клетки проявляют проопухоловое действие, но утрачивают его в поздних стадиях процесса [183, 184]. В I стадии немелкоклеточного рака лёгких плотность представительства тучных клеток в перипухоловом расположении (но не внутри опухоли) соответствует более продолжительному выживанию пациентов (по материалам, полученным от 65 пациентов) [185]. На материале, полученном от 72 пациентов с колоректальным раком, показано, что высокая плотность тучных клеток в раковой ткани коррелировала с большей продолжительностью выживания таких больных независимо от других факторов риска колоректального рака [180].

Разные результаты получены на примере одного и того же типа опухолей у человека и животных. Тучные клетки способствуют развитию меланомы человека, и в участках кожи, подвергаемых ультрафиолетовому облучению, продукты этих клеток участвуют в запуске и развитии злокачественной меланомы кожи у человека [186]. Однако в экспериментальных условиях показано, что тучные клетки проявляют противоопухоловую активность (за счёт действия протеаз), подавляя у мышей метастазирование меланомы в лёгкие [187].

Вполне вероятно, что противоопухоловая активность может осуществляться за счёт содружественного действия тучных клеток и других клеток врождённого иммунитета (например, эозинофилов). Ультраструктурные исследования образцов диффузной карциномы желудка, инфильтрированных эозинофилами и тучными клетками, представили свидетельства «переговоров» и активации этих клеток, но толкование этих взаимодействий не дало однозначного объяснения [188]. Электронно-микроскопическая картина состояла в том, что в строме опухоли обнаруживались кластеры в виде одной тучной клетки и одного-трёх эозинофилов. В этих кластерах выявлялись соединения между клетками, в области которых заметен был экзоцитоз гранул тучных клеток. У эозинофилов в области контактов с тучными клетками тоже были признаки активации, характеризующиеся увеличением размера и числа гранул, цитоплазматических вакуолей и внеклеточным расположением гранул.

Противоопухоловое действие тучных клеток связывают с торможением клеточного роста, усилением противоопухоловой воспалительной реакции, индукцией апоптоза, снижением клеточной мобильности, привлечением эозинофилов высвобождаемыми из тучных клеток протеазами и IL-5 [17, 189, 190]. Функцию противоопухоловых медиаторов тучных клеток могут выполнять химаза, триптаза, TNF α , IL-1, IL-6, которые подавляют рост меланомы, а простаглицлин, образуемый эндотелиальными клетками в ответ на действие гистамина, является сильным ингибитором метастазирования [190]. Эти же медиаторы проявляют как про-, так и противоопухоловую активность,

что зависит от их концентрации, присутствия кофакторов, местоположения клеток. Так, известно, что около- или внутриопухоловое расположение тучных клеток может иметь противоположные эффекты [190].

Таким образом, проявляющаяся функциональная пластичность тучных клеток заставляет признать, что при разработке способов воздействия на тучные клетки для обеспечения противоопухолового эффекта следует получить более чёткие сведения о том, в каких конкретных случаях следовало бы подавить функциональную активность этих клеток, а в каких — усилить [17]. Эти обстоятельства следует принимать во внимание и при попытках использования средств, существенно подавляющих/выключающих на продолжительное время функцию тучных клеток с целью лечения патологии, связанной с активацией этих клеток.

Хорошо известно, что эозинофилы представлены в микроокружении опухолевого очага. Скопление эозинофилов в самой ткани опухоли принято рассматривать как эозинофилию, ассоциированную с тканью опухоли (ЭАТО). На ЭАТО несколько десятилетий тому назад специально было обращено внимание, и эти сведения подробно рассматривались в ряде последних обзорных работ [191, 192]. Наличие прямых взаимодействий эозинофилов с раковыми клетками проиллюстрировано и подробно охарактеризовано на примере аденокарциномы желудка. Присутствующие в строме опухоли эозинофилы образуют контакты с клетками опухоли и, по данным световой и электронной микроскопии, в этих участках обнаруживается поступление специфических эозинофильных гранул в цитоплазму карциномы желудка [188, 193].

Наблюдения, сделанные в последнее время, позволяют считать, что эозинофилы, инфильтрирующие разные виды опухолей, обладают способами регуляции опухолевого процесса прямым путём, воздействуя непосредственно на клетки опухоли, и непрямым, изменяя состояние микроокружения [194]. Эозинофилы в ответ на действие разных стимулов синтезируют и секретируют разнообразные биологически активные вещества, которые способны уничтожать клетки опухоли. Вместе с тем эозинофилы могут секретировать медиаторы, стимулирующие ангиогенез и регулирующие ремоделирование тканевого матрикса, что способствует росту опухоли.

Эозинофилия обнаруживается при различных солидных опухолях эпителиального происхождения (например, при колоректальном раке, раке молочной железы, слизистой оболочки полости рта, раке пищевода, носоглотки, гортани, мочевого пузыря, простаты), причём ЭАТО связывают с хорошим прогнозом. Противоположная картина имеет место при лимфоме Ходжкина, при которой ЭАТО свидетельствует о плохом прогнозе [195]. Есть материалы, которые показывают, что эозинофилы могут и не влиять на опухолевый процесс (рак головного мозга) [24].

Увеличение содержания эозинофилов в первичном очаге определённых опухолей связывают с более благоприятным течением заболевания. В проспективном

исследовании, включавшем анализ данных 647 пациентов, перенёвших хирургическое удаление раковой опухоли желудка, показано 5-летнее выживание у 56% лиц, у которых инфильтрация опухоли эозинофилами превышала 100 клеток в поле зрения при увеличении 400, в то время как при числе эозинофилов менее 100 в поле зрения выживало только 38,6% [196].

Эозинофилы способны оказывать прямое токсическое действие на клетки опухоли, что было воспроизведено в экспериментальных условиях. Такое действие эозинофилов сравнительно давно было установлено *in vitro* на клетках лимфомы LSTRA, поддерживаемых внутрибрюшинным переносом на мышях BALB/c. Эозинофилы выделяли из асцитической жидкости морских свинок, еженедельно получавших внутрибрюшинные инъекции полимиксина В [197].

Кроме того, в большинстве исследований отмечено, что повышение содержания эозинофилов в периферической крови ассоциируется с более благоприятным прогнозом течения рака молочной железы [191]. Следует также упомянуть, что результаты недавних исследований могли быть истолкованы таким образом, что количество эозинофилов, находящихся в микроокружении опухоли и выполняющих роль иммунологических эффекторов и регуляторов, может иметь отношение к оценке прогноза течения разных форм раковых опухолей человека [192].

Противоопухолевое действие эозинофилов проявляется при колоректальном раке у человека и в экспериментальных условиях у мышей [198]. По данным исследования биопсийного материала больных людей, продемонстрирована обратная связь между количеством эозинофилов в ткани опухоли и стадией заболевания. У мышей генотипа *Arc^{min/+}*, у которых спонтанно возникают опухоли кишечника, эозинофилы вовлекались в ткань опухоли во время индуцированного воспалением колоректального рака. Инфильтрирующие опухоль эозинофилы имели признаки дегрануляции и осуществляли отторжение опухоли без участия CD8⁺-Т-клеток.

В исследовании на 134 больных немелкоклеточным раком лёгких установлена чёткая прямая связь между общей продолжительностью выживания пациентов и содержанием эозинофилов в периферической крови. Увеличение абсолютного числа эозинофилов в периферической крови более 150 клеток/мл было связано с более продолжительным выживанием без прогрессирования заболевания и с общей выживаемостью больных, леченных противоопухолевым анти-PD-1 (PD-1 — programmed cell death 1, или CD279) моноклональным антителом ниволумабом. Тем самым была обоснована возможность использования определения числа эозинофилов в периферической крови в качестве биомаркера лечебной эффективности препарата [199].

Свидетельства противоопухолевого действия эозинофилов найдены у больных плоскоклеточной карциномой полости рта: пациенты с более низкими значениями ЭАТО имели более короткий период выживаемости, на основании

чего высказано допущение, что выраженность ЭАТО может быть прогностическим показателем плоскоклеточного рака полости рта [200]. Правда, выводы этого исследования расходятся с результатами экспериментальной работы, в которой показано, что отсутствие эозинофилов защищало мышей от возникновения плоскоклеточного рака языка, вызванного приёмом раствора канцерогена (4-нитрохинолин-1-оксида) в течение 28 недель [201].

ЭАТО встречается у 3,7% больных раком молочной железы, преимущественно на ранней стадии заболевания, без определённой связи с подтипом опухоли, определяемым на основе рецепторной характеристики. ЭАТО имела тенденцию положительной связи с продолжительностью выживаемости без симптомов заболевания после лечения, но не с общей выживаемостью [202].

Часто ЭАТО в выраженной степени проявляется при лечении ингибиторами контрольных точек иммунитета (immune checkpoint inhibitors, ICIs). К ICIs относятся мембранные белки PD-1 и CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, или CD152) суперсемейства иммуноглобулинов, активация которых подавляет иммунный ответ. При исследовании клинических, тканевых и других биомаркеров у больных метастазирующей меланомой показано, что такая эозинофилия имеет значение для оценки терапевтического действия соответствующих моноклональных антител, блокирующих ICIs: число эозинофилов в периферической крови коррелировало с клиническим эффектом и продолжительностью выживания [203]. Эти данные позволили предполагать, что эозинофилы можно рассматривать в качестве возможного биомаркера для предсказания эффективности иммунотерапии рака [192].

В исследованиях с участием довольно большой группы пациентов с метастазирующей меланомой показано, что повышение содержания эозинофилов в периферической крови соответствует хорошему прогнозу при блокаде CTLA-4 моноклональными антителами ипилимумабом [204, 205] или PD-1 пембролизумабом [206]. Кроме того, оказалось, что и вне зависимости от вида лечения 173 пациентов (86 больных с иммунотерапией и 87 без иммунотерапии) с метастазирующей меланомой эозинофилия периферической крови была хорошим прогностическим признаком в оценке общей выживаемости [207].

В ряде работ показана связь повышенного уровня эозинофилов в периферической крови с благоприятным прогнозом, а также с ответом на неадекватную химиотерапию при гормон-рецептор-отрицательном/HER2-положительном и тройном отрицательном (отсутствие рецепторов эстрогена и прогестерона, а также HER2) раке молочной железы [191]. Кроме этих данных о благоприятном участии эозинофилов в патогенезе рака молочной железы, имеются сведения об их влиянии на метастазы опухоли. В метастазах рака молочной железы в лёгкие присутствуют резидентные и рекрутированные эозинофилы. Они могут обладать опосредованным лимфоцитами действием на метастазы. Активированные цитокинами (TNF α или IFN γ) эозинофилы

облегчают инфильтрацию очагов метастазов опухоли CD4⁺ CD8⁺ Т-клетками, способствуя тем самым противоопухолевому иммунному ответу [208].

Помимо приведённых выше примеров противоопухолевого действия, эозинофилы могут способствовать развитию опухолевого процесса. Замечены признаки того, что увеличение содержания эозинофилов в микроокружении опухоли связано с укорочением периода выживаемости больных раком шейки матки [209]. Высказано предположение, что микроокружение опухоли этого типа видоизменяет поведение эозинофилов за счёт изменения их фенотипа [210].

Роль эозинофилов в развитии гематологических опухолей по-прежнему недостаточно понятна и остаётся предметом обсуждения противоречивых результатов [192].

Таким образом, общая картина способности эозинофилов проявлять противоопухолевую или способствующую развитию опухоли активность напоминает ту, которая описана для тучных клеток. Функциональная направленность эозинофилов определяется, с одной стороны, местоположением эозинофилов по отношению к клеткам опухоли, их фенотипом, с другой — зависит от свойств самой опухоли, т.е. её типа и, возможно, стадии развития.

Итак, приведённые в статье сведения позволяют подвести итог следующим образом. Участие аллергической реакции, её главных составляющих элементов (IgE, тучных клеток/базофилов, эозинофилов) в поддержании разных видов гомеостатической функции в настоящее время становится всё более очевидным. Это показано на примере таких эволюционных приобретений, как противопаразитарная и противоопухолевая устойчивость организма высокоорганизованных видов животных. В эти формы сохранения гомеостаза могут вовлекаться все три участника аллергической реакции, чем объясняется всё более часто высказываемое опасение, что длительное поддержание блокады активности этих участников и тем более их устранение может сопровождаться нежелательными последствиями в виде подавления специфических механизмов гомеостаза, что следует учитывать при внедрении в клиническую практику новых групп противоаллергических средств, ориентированных на длительное, а то и пожизненное применение [211]. Сказанное заставляет предъявлять особые требования к доказательности безопасности использования таких средств. Прежде всего понадобится серьёзная корректировка доклинического изучения в условиях продолжительных испытаний (возможно, и не на одном поколении экспериментальных животных) на моделях тех гомеостатических функций, полноценность которых обеспечивается и поддерживается участниками аллергического процесса.

Обращение к использованию противоаллергических средств, устраняющих участников аллергического ответа, приобретённых в ходе эволюции и выполняющих гомеостатические функции, происходит, скорее, от безысходности положения при лечении больных с тяжёлым течением

заболевания, устойчивым к другим методам противоаллергической терапии. Принимая во внимание всё возрастающую фармакологическую нагрузку на человека, нельзя не опасаться риска возникновения агрессивной терапевтической среды, создающей проблемы для поддержания гомеостатических функций. Это обстоятельство заставляет больше уделять внимания совершенствованию существующих и созданию принципиально новых и стратегически оправданных методов предотвращения **не самой возможности, а необходимости** развития аллергического ответа. На сегодня такими методами, как уже упоминалось выше, являются восстановление полноценности барьерных систем, аллергенспецифическая иммунотерапия, использование естественных способов ограничения, остановки и обратного развития (разрешения) аллергической реакции. Мнение о том, что прежде всего функциональное восстановление барьерных тканей окажется одним из наиболее перспективных направлений в создании способов противоаллергического лечения, исключая необходимость развития аллергического ответа [7], подкрепляется недавно сделанным открытием [212]. Группа исследователей обнаружила, что у человека и мышей пептиды, участвующие в образовании межклеточных плотных соединений (tight junctions, TJs), обеспечивающих барьерную функцию, соответствуют фрагменту с 35-го по 42-й С-концевых аминокислотных остатков α -1-антитрипсина (противовоспалительного белка острой фазы). Эти пептиды (TJ-inducing peptides, JIPs) включаются в плазматическую мембрану эпителиальных клеток, способствуя образованию TJs за счёт прямой активации гетеротримерного G-белка G13. У мышей на модели эпителиального повреждения кишечника полисахаридом декстраном сульфата натрия введение мышинных или человеческих JIPs восстанавливало целостность TJs и препятствовало развитию колита. Таким образом, были выявлены противовоспалительные физиологические пептиды, которые вызывают репарацию ткани и могут быть потенциальными средствами восстановления барьерной функции. Тем самым обоснована стратегическая перспективность одного из потенциальных способов контроля аллергического ответа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клеточные и молекулярные функциональные единицы, составляющие патогенетические звенья аллергического ответа, выполняют в организме важные гомеостатические функции. Длительное подавление активности или устранение этих функциональных единиц с целью противоаллергического воздействия может быть сопряжено с тяжёлыми нежелательными последствиями. Поэтому стратегически перспективным направлением разработки противоаллергических способов лечения и профилактики являются совершенствование существующих и создание новых методов, направленных на исключение

не возможности, а необходимости развития аллергического ответа (например, восстановление функции барьерных систем, аллергенспецифическая иммунотерапия, поддержание естественных механизмов сдерживания и разрешения аллергического процесса).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проводилась без спонсорской поддержки.

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

Вклад авторов. И.С. Гуцин — сбор и анализ литературных источников, подготовка, написание и редактирование статьи; Р.М. Хаитов — анализ литературных данных и редактирование статьи. 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).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The article was not supported by any external sources of funding.

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

Authors' contribution. I.S. Gushchin — search and analysis of literary sources, preparation, writing and editing the article; R.M. Khaïtov — analysis of literary sources and editing an 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адо А.Д. Общая аллергология (руководство для врачей). 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Медицина, 1978. 464 с.
2. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник. 4-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 520 с. doi: 10.33029/9704-6398-7-ИММ-2021-1-520
3. Гуцин И.С. Об элементах биологической целесообразности аллергической реактивности // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1979. № 4. С. 3–11.
4. Гуцин И.С. Эволюционное предупреждение: аллергия // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2014. Т. 58, № 1. С. 57–67.
5. Гуцин И.С. Аллергия — поздний продукт эволюции иммунной системы // Иммунология. 2019. Т. 40, № 2. С. 43–57. doi: 10.24411/0206-4952-2019-12007
6. Гуцин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. Москва: Фармарус Принт Меди, 2010. 228 с.
7. Гуцин И.С. Алергенная проницаемость барьерных тканей — стратегическая проблема аллергологии // Пульмонология. 2006. № 3. С. 5–13.
8. Гуцин И.С. Рецепторы специализированных проразрешающих медиаторов — вероятная мишень фармакологического восстановления гомеостаза при аллергическом воспалении // Иммунология. 2021. Т. 42, № 3. С. 277–292. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-277-292
9. Tan H.T., Sugita K., Akdis C.A. Novel biologicals for the treatment of allergic diseases and asthma // Curr Allergy Asthma Rep. 2016. Vol. 16, N 10. P. 70. doi: 10.1007/s11882-016-0650-5
10. Karra L., Berent-Maoz B., Ben-Zimra M., Levi-Schaffer F. Are we ready to downregulate mast cells? // Curr Opin Immunol. 2009. Vol. 21, N 6. P. 708–714. doi: 10.1016/j.coi.2009.09.010
11. Siebenhaar F., Redegeld F.A., Bischoff S.C., et al. Mast cells as drivers of disease and therapeutic targets // Trends Immunol. 2018. Vol. 39, N 2. P. 151–162. doi: 10.1016/j.it.2017.10.005
12. Schanin J., Gebremeskel S., Korver W., et al. A monoclonal antibody to Siglec-8 suppresses non-allergic airway inflammation

- and inhibits IgE-independent mast cell activation // Mucosal Immunol. 2021. Vol. 14, N 2. P. 366–376. doi: 10.1038/s41385-020-00336-9
13. Kay A.B., Bousquet J., Holt P.G., Kaplan A.P., ed. Allergy and Allergic Diseases, 2 Volume Set. 2nd ed. New York: Wiley-Blackwell; 2008. 2184 p.
14. Akdis C.A., Agache I. EAACI Global Atlas of Allergy. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2014.
15. Galli S.J. The mast Cell-IgE paradox: from homeostasis to anaphylaxis // Am J Pathol. 2016. Vol. 186, N 2. P. 212–224. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.07.025
16. Burton O.T., Oettgen H.C. Beyond immediate hypersensitivity: evolving roles for IgE antibodies in immune homeostasis and allergic diseases // Immunol Rev. 2011. Vol. 242, N 1. P. 128–143. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01024.x
17. Dudeck A., Köberle M., Goldmann O., et al. Mast cells as protectors of health // J Allergy Clin Immunol. 2019. Vol. 144, N 4S. P. S4–S18. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.054
18. Mukai K., Tsai M., Starkl P., et al. IgE and mast cells in host defense against parasites and venoms // Semin Immunopathol. 2016. Vol. 38, N 5. P. 581–603. doi: 10.1007/s00281-016-0565-1
19. Yoshikawa S., Miyake K., Kamiya A., Karasuyama H. The role of basophils in acquired protective immunity to tick infestation // Parasite Immunol. 2021. Vol. 43, N 5. P. e12804. doi: 10.1111/pim.12804
20. Marshall J.S., Portales-Cervantes L., Leong E. Mast cell responses to viruses and pathogen products // Int J Mol Sci. 2019. Vol. 20, N 17. P. 4241. doi: 10.3390/ijms20174241
21. Lu F., Huang S. The roles of mast cells in parasitic protozoan infections // Front Immunol. 2017. Vol. 8. P. 363. doi: 10.3389/fimmu.2017.00363
22. Conti P., Caraffa A., Ronconi G., et al. Recent progress on pathophysiology, inflammation and defense mechanism of mast cells against invading microbes: inhibitory effect of IL-37 // Cent Eur J Immunol. 2019. Vol. 44, N 4. P. 447–454. doi: 10.5114/cej.2019.92807
23. Simon H.U., Yousefi S., Germic N., et al. The cellular functions of eosinophils: collegium internationale allergologicum (CIA) update

- 2020 // *Int Arch Allergy Immunol.* 2020. Vol. 181, N 1. P. 11–23. doi: 10.1159/000504847
24. Klion A.D., Ackerman S.J., Bochner B.S. Contributions of eosinophils to human health and disease // *Annu Rev Pathol.* 2020. Vol. 15. P. 179–209. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032756
25. Palm N.W., Rosenstein R.K., Medzhitov R. Allergic host defences // *Nature.* 2012. Vol. 484, N 7395. P. 465–472. doi: 10.1038/nature11047
26. Varricchi G., Rossi F.W., Galdiero M.R., et al. Physiological roles of mast cells: collegium internationale allergologicum update 2019 // *Int Arch Allergy Immunol.* 2019. Vol. 179, N 4. P. 247–261. doi: 10.1159/000500088
27. Chauhan J., McCraw A.J., Nakamura M., et al. IgE Antibodies against Cancer: Efficacy and Safety // *Antibodies (Basel).* 2020. Vol. 9, N 4. P. 55. doi: 10.3390/antib9040055
28. Pritchard D.I., Falcone F.H., Mitchell P.D. The evolution of IgE-mediated type I hypersensitivity and its immunological value // *Allergy.* 2021. Vol. 76, N 4. P. 1024–1040. doi: 10.1111/all.14570
29. Duarte J., Deshpande P., Guiyedi V., et al. Total and functional parasite specific IgE responses in *Plasmodium falciparum*-infected patients exhibiting different clinical status // *Malar J.* 2007. Vol. 6. P. 1. doi: 10.1186/1475-2875-6-1
30. Mossalayi M.D., Arock M., Mazier D., et al. The human immune response during cutaneous leishmaniasis: NO problem // *Parasitol Today.* 1999. Vol. 15, N 8. P. 342–345. doi: 10.1016/s0169-4758(99)01477-5
31. Wright J.E., Werkman M., Dunn J.C., Anderson R.M. Current epidemiological evidence for predisposition to high or low intensity human helminth infection: a systematic review // *Parasit Vectors.* 2018. Vol. 11, N 1. P. 65. doi: 10.1186/s13071-018-2656-4
32. Al Amin A.S., Wadhwa R. Helminthiasis. 2021 Jul 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
33. Capron A., Dessaint J.P., Haque A., Capron M. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against parasites // *Prog Allergy.* 1982. Vol. 31. P. 234–267.
34. Finkelman F.D., Shea-Donohue T., Morris S.C., et al. Interleukin-4- and interleukin-13-mediated host protection against intestinal nematode parasites // *Immunol Rev.* 2004. Vol. 201. P. 139–155. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00192.x
35. Capron A., Dessaint J.P. Effector and regulatory mechanisms in immunity to schistosomes: a heuristic view // *Annu Rev Immunol.* 1985. Vol. 3. P. 455–476. doi: 10.1146/annurev.iy.03.040185.002323
36. Vignali D.A., Bickle Q.D., Taylor M.G. Immunity to *Schistosoma mansoni* in vivo: contradiction or clarification? // *Immunol Today.* 1989. Vol. 10, N 12. P. 410–416. doi: 10.1016/0167-5699(89)90038-8
37. Capron M., Spiegelberg H.L., Prin L., et al. Role of IgE receptors in effector function of human eosinophils // *J Immunol.* 1984. Vol. 132, N 1. P. 462–468.
38. Aurialt C., Damonville M., Verwaerde C., et al. Rat IgE directed against schistosomula-released products is cytotoxic for *Schistosoma mansoni* schistosomula in vitro // *Eur J Immunol.* 1984. Vol. 14, N 2. P. 132–138. doi: 10.1002/eji.1830140206
39. Hagan P., Blumenthal U.J., Dunn D., et al. Human IgE, IgG4 and resistance to reinfection with *Schistosoma haematobium* // *Nature.* 1991. Vol. 349, N 6306. P. 243–245. doi: 10.1038/349243a0
40. Rihet P., Demeure C.E., Bourgois A., et al. Evidence for an association between human resistance to *Schistosoma mansoni* and high anti-larval IgE levels // *Eur J Immunol.* 1991. Vol. 21, N 11. P. 2679–2686. doi: 10.1002/eji.1830211106
41. Dunne D.W., Butterworth A.E., Fulford A.J., et al. Immunity after treatment of human schistosomiasis: association between IgE antibodies to adult worm antigens and resistance to reinfection // *Eur J Immunol.* 1992. Vol. 22, N 6. P. 1483–1494. doi: 10.1002/eji.1830220622
42. Spencer L.A., Porte P., Zetoff C., Rajan T.V. Mice genetically deficient in immunoglobulin E are more permissive hosts than wild-type mice to a primary, but not secondary, infection with the filarial nematode *Brugia malayi* // *Infect Immun.* 2003. Vol. 71, N 5. P. 2462–2467. doi: 10.1128/IAI.71.5.2462-2467.2003
43. Gurish M.F., Bryce P.J., Tao H., et al. IgE enhances parasite clearance and regulates mast cell responses in mice infected with *Trichinella spiralis* // *J Immunol.* 2004. Vol. 172, N 2. P. 1139–1145. doi: 10.4049/jimmunol.172.2.1139
44. Schwartz C., Turqueti-Neves A., Hartmann S., et al. Basophil-mediated protection against gastrointestinal helminths requires IgE-induced cytokine secretion // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014. Vol. 111, N 48. P. E5169–5177. doi: 10.1073/pnas.1412663111
45. Cruz A.A., Lima F., Sarinho E., et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection // *Clin Exp Allergy.* 2007. Vol. 37, N 2. P. 197–207. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02650.x
46. Pelaia C., Calabrese C., Terracciano R., et al. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness // *Ther Adv Respir Dis.* 2018. Vol. 12. P. 1753466618810192. doi: 10.1177/1753466618810192
47. Matsumoto M., Sasaki Y., Yasuda K., et al. IgG and IgE collaboratively accelerate expulsion of *Strongyloides venezuelensis* in a primary infection // *Infect Immun.* 2013. Vol. 81, N 7. P. 2518–2527. doi: 10.1128/IAI.00285-13
48. Watanabe N., Katakura K., Kobayashi A., et al. Protective immunity and eosinophilia in IgE-deficient SJA/9 mice infected with *Nippostrongylus brasiliensis* and *Trichinella spiralis* // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988. Vol. 85, N 12. P. 4460–4462. doi: 10.1073/pnas.85.12.4460
49. Watanabe N. Impaired protection against *Trichinella spiralis* in mice with high levels of IgE // *Parasitol Int.* 2014. Vol. 63, N 2. P. 332–336. doi: 10.1016/j.parint.2013.12.004
50. Pritchard D.I. Immunity to helminths: is too much IgE parasite--rather than host-protective? // *Parasite Immunol.* 1993. Vol. 15, N 1. P. 5–9. doi: 10.1111/j.1365-3024.1993.tb00566.x
51. Pritchard D.I., Hewitt C., Moqbel R. The relationship between immunological responsiveness controlled by T-helper 2 lymphocytes and infections with parasitic helminths // *Parasitology.* 1997. Vol. 115, Suppl. C. S33–44. doi: 10.1017/s0031182097001996
52. Amiri P., Haak-Frendscho M., Robbins K., et al. Anti-immunoglobulin E treatment decreases worm burden and egg production in *Schistosoma mansoni*-infected normal and interferon gamma knockout mice // *J Exp Med.* 1994. Vol. 180, N 1. P. 43–51. doi: 10.1084/jem.180.1.43
53. King C.L., Xianli J., Malhotra I., et al. Mice with a targeted deletion of the IgE gene have increased worm burdens and reduced granulomatous inflammation following primary infection with *Schistosoma mansoni* // *J Immunol.* 1997. Vol. 158, N 1. P. 294–300.
54. Jankovic D., Kullberg M.C., Dombrowicz D., et al. Fc epsilonRI-deficient mice infected with *Schistosoma mansoni* mount normal Th2-type responses while displaying enhanced liver pathology // *J Immunol.* 1997. Vol. 159, N 4. P. 1868–1875.

55. Martin R.K., Damle S.R., Valentine Y.A., et al. B1 Cell IgE impedes mast cell-mediated enhancement of parasite expulsion through B2 IgE blockade // *Cell Rep.* 2018. Vol. 22, N 7. P. 1824–1834. doi: 10.1016/j.celrep.2018.01.048
56. Griffin D.O., Holodick N.E., Rothstein T.L. Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype CD20+ CD27+ CD43+ CD70- // *J Exp Med.* 2011. Vol. 208, N 1. P. 67–80. doi: 10.1084/jem.20101499
57. Pennock J.L., Grecnis R.K. The mast cell and gut nematodes: damage and defence // *Chem Immunol Allergy.* 2006. Vol. 90. P. 128–140. doi: 10.1159/000088885.
58. Abe T., Sugaya H., Ishida K., et al. Intestinal protection against *Strongyloides ratti* and mastocytosis induced by administration of interleukin-3 in mice // *Immunology.* 1993. Vol. 80, N 1. P. 116–121.
59. Sasaki Y., Yoshimoto T., Maruyama H., et al. IL-18 with IL-2 protects against *Strongyloides venezuelensis* infection by activating mucosal mast cell-dependent type 2 innate immunity // *J Exp Med.* 2005. Vol. 202, N 5. P. 607–616. doi: 10.1084/jem.20042202
60. Grecnis R.K., Else K.J., Huntley J.F., Nishikawa S.I. The in vivo role of stem cell factor (c-kit ligand) on mastocytosis and host protective immunity to the intestinal nematode *Trichinella spiralis* in mice // *Parasite Immunol.* 1993. Vol. 15, N 1. P. 55–59. doi: 10.1111/j.1365-3024.1993.tb00572.x
61. Donaldson L.E., Schmitt E., Huntley J.F., et al. A critical role for stem cell factor and c-kit in host protective immunity to an intestinal helminth // *Int Immunol.* 1996. Vol. 8, N 4. P. 559–67. doi: 10.1093/intimm/8.4.559
62. Lantz C.S., Boesiger J., Song C.H., et al. Role for interleukin-3 in mast-cell and basophil development and in immunity to parasites. *Nature* // 1998. Vol. 392, N 6671. P. 90–93. doi: 10.1038/32190
63. Koyama K., Ito Y. Mucosal mast cell responses are not required for protection against infection with the murine nematode parasite *Trichuris muris* // *Parasite Immunol.* 2000. Vol. 22, N 1. P. 13–20. doi: 10.1046/j.1365-3024.2000.00270.x
64. Knight P.A., Wright S.H., Lawrence C.E., et al. Delayed expulsion of the nematode *Trichinella spiralis* in mice lacking the mucosal mast cell-specific granule chymase, mouse mast cell protease-1 // *J Exp Med.* 2000. Vol. 192, N 12. P. 1849–1856. doi: 10.1084/jem.192.12.1849
65. McKean P.G., Pritchard D.I. The action of a mast cell protease on the cuticular collagens of *Necator americanus* // *Parasite Immunol.* 1989. Vol. 11, N 3. P. 293–297. doi: 10.1111/j.1365-3024.1989.tb00667.x
66. Marzio L., Blennerhassett P., Vermillion D., et al. Distribution of mast cells in intestinal muscle of nematode-sensitized rats // *Am J Physiol.* 1992. Vol. 262, N 3, Pt 1. P. G477–482. doi: 10.1152/ajpgi.1992.262.3.G477
67. Madden K.B., Whitman L., Sullivan C., et al. Role of STAT6 and mast cells in IL-4- and IL-13-induced alterations in murine intestinal epithelial cell function // *J Immunol.* 2002. Vol. 169, N 8. P. 4417–4422. doi: 10.4049/jimmunol.169.8.4417
68. McDermott J.R., Bartram R.E., Knight P.A., et al. Mast cells disrupt epithelial barrier function during enteric nematode infection // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003. Vol. 100, N 13. P. 7761–7766. doi: 10.1073/pnas.1231488100
69. Maruyama H., Yabu Y., Yoshida A., et al. A role of mast cell glycosaminoglycans for the immunological expulsion of intestinal nematode, *Strongyloides venezuelensis* // *J Immunol.* 2000. Vol. 164, N 7. P. 3749–3754. doi: 10.4049/jimmunol.164.7.3749
70. Ohnmacht C., Voehringer D. Basophils protect against reinfection with hookworms independently of mast cells and memory Th2 cells // *J Immunol.* 2010. Vol. 184, N 1. P. 344–350. doi: 10.4049/jimmunol.0901841
71. Ohnmacht C., Schwartz C., Panzer M., et al. Basophils orchestrate chronic allergic dermatitis and protective immunity against helminths // *Immunity.* 2010. Vol. 33, N 3. P. 364–374. doi: 10.1016/j.immuni.2010.08.011
72. Sullivan B.M., Liang H.E., Bando J.K., et al. Genetic analysis of basophil function in vivo // *Nat Immunol.* 2011. Vol. 12, N 6. P. 527–535. doi: 10.1038/ni.2036
73. Linnemann L.C., Reitz M., Feyerabend T.B., et al. Limited role of mast cells during infection with the parasitic nematode *Litomosoides sigmodontis* // *PLoS Negl Trop Dis.* 2020. Vol. 14, N 7. P. e0008534. doi: 10.1371/journal.pntd.0008534
74. Гуштин ИС. Взаимодействие тучных клеток и эозинофилов в аллергическом ответе // *Российский Аллергологический Журнал.* 2020. Т. 17, № 2. С. 5–17. doi: 10.36691/RJA1363
75. Behm C.A., Ovington K.S. The role of eosinophils in parasitic helminth infections: insights from genetically modified mice // *Parasitol Today.* 2000. Vol. 16, N 5. P. 202–209. doi: 10.1016/s0169-4758(99)01620-8
76. Butterworth A.E. Cell-mediated damage to helminths // *Adv Parasitol.* 1984. Vol. 23. P. 143–235. doi: 10.1016/s0065-308x(08)60287-0
77. Hagan P., Wilkins H.A., Blumenthal U.J., et al. Eosinophilia and resistance to *Schistosoma haematobium* in man // *Parasite Immunol.* 1985. Vol. 7, N 6. P. 625–632. doi: 10.1111/j.1365-3024.1985.tb00106.x
78. Sturrock R.F., Kimani R., Cottrell B.J., et al. Observations on possible immunity to reinfection among Kenyan schoolchildren after treatment for *Schistosoma mansoni* // *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1983. Vol. 77, N 3. P. 363–371. doi: 10.1016/0035-9203(83)90166-9
79. Butterworth A.E. The eosinophil and its role in immunity to helminth infection // *Curr Top Microbiol Immunol.* 1977. Vol. 77. P. 127–168. doi: 10.1007/978-3-642-66740-4_5
80. Motran C.C., Silvano L., Chiapello L.S., et al. Helminth infections: recognition and modulation of the immune response by innate immune cells // *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 664. doi: 10.3389/fimmu.2018.00664
81. Sasaki O., Sugaya H., Ishida K., Yoshimura K. Ablation of eosinophils with anti-IL-5 antibody enhances the survival of intracranial worms of *Angiostrongylus cantonensis* in the mouse // *Parasite Immunol.* 1993. Vol. 15, N 6. P. 349–354. doi: 10.1111/j.1365-3024.1993.tb00619.x
82. Ehrens A., Rüdiger N., Heepmann L., et al. Eosinophils and neutrophils eliminate migrating *strongyloides ratti* larvae at the site of infection in the context of extracellular DNA trap formation // *Front Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 715766. doi: 10.3389/fimmu.2021.715766
83. Turner J.D., Pionnier N., Furlong-Silva J., et al. Interleukin-4 activated macrophages mediate immunity to filarial helminth infection by sustaining CCR3-dependent eosinophilia // *PLoS Pathog.* 2018. Vol. 14, N 3. P. e1006949. doi: 10.1371/journal.ppat.1006949
84. Frohberger S.J., Ajendra J., Surendar J., et al. Susceptibility to *L. sigmodontis* infection is highest in animals lacking IL-4R/IL-5 compared to single knockouts of IL-4R, IL-5 or eosinophils // *Parasit Vectors.* 2019. Vol. 12, N 1. P. 248. doi: 10.1186/s13071-019-3502-z
85. Eriksson J., Reimert C.M., Kabatereine N.B., et al. The 434(G>C) polymorphism within the coding sequence of Eosinophil Cationic Protein (ECP) correlates with the natural course of *Schistosoma*

- mansoni infection // *Int J Parasitol.* 2007. Vol. 37, N 12. P. 1359–1366. doi: 10.1016/j.ijpara.2007.04.001
- 86.** Swartz J.M., Dyer K.D., Cheever A.W., et al. Schistosoma mansoni infection in eosinophil lineage-ablated mice // *Blood.* 2006. Vol. 108, N 7. P. 2420–2427. doi: 10.1182/blood-2006-04-015933
- 87.** Sher A., Coffman R.L., Hieny S., Cheever A.W. Ablation of eosinophil and IgE responses with anti-IL-5 or anti-IL-4 antibodies fails to affect immunity against Schistosoma mansoni in the mouse // *J Immunol.* 1990. Vol. 145, N 11. P. 3911–3916.
- 88.** Fabre V., Beiting D.P., Bliss S.K., et al. Eosinophil deficiency compromises parasite survival in chronic nematode infection // *J Immunol.* 2009. Vol. 182, N 3. P. 1577–1583. doi: 10.4049/jimmunol.182.3.1577
- 89.** Klion A.D., Nutman T.B. The role of eosinophils in host defense against helminth parasites // *J Allergy Clin Immunol.* 2004. Vol. 113, N 1. P. 30–37. doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.050
- 90.** Kanda A., Yasutaka Y., Van Bui D., et al. Multiple biological aspects of eosinophils in host defense, eosinophil-associated diseases, immunoregulation, and homeostasis: is their role beneficial, detrimental, regulator, or bystander? // *Biol Pharm Bull.* 2020. Vol. 43, N 1. P. 20–30. doi: 10.1248/bpb.b19-00892
- 91.** Mpairwe H., Amoah A.S. Parasites and allergy: Observations from Africa // *Parasite Immunol.* 2019. Vol. 41, N 6. P. e12589. doi: 10.1111/pim.12589
- 92.** Fitzsimmons C.M., Falcone F.H., Dunne D.W. Helminth allergens, parasite-specific IgE, and its protective role in human immunity // *Front Immunol.* 2014. Vol. 5. P. 61. doi: 10.3389/fimmu.2014.00061
- 93.** Grecnis R.K., Humphreys N.E., Bancroft A.J. Immunity to gastrointestinal nematodes: mechanisms and myths // *Immunol Rev.* 2014. Vol. 260, N 1. P. 183–205. doi: 10.1111/imr.12188
- 94.** Anthony R.M., Rutitzky L.I., Urban J.F., et al. Protective immune mechanisms in helminth infection // *Nat Rev Immunol.* 2007. Vol. 7, N 12. P. 975–987. doi: 10.1038/nri2199
- 95.** Зеля О.П., Кукина И.В. Бабезиоз человека // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020. Т. 15, № 3. С. 449–455. doi: 10.14300/mnnc.2020.15107
- 96.** Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Пантюхов В.Б., Борисевич С.В. Острая лихорадка с тромбоцитопеническим синдромом: заболевание, вызываемое новым флебовирусом // *Вопросы вирусологии.* 2017. Т. 62, № 2. С. 60–65. doi: 10.18821/0507-4088-2017-62-2-60-65
- 97.** Янковская Я.Д., Чернобровкина Т.Я., Онухова М.П., и др. Некоторые эпидемиологические аспекты инфекций, передающихся иксодовыми клещами, на территории мегаполиса // *Архивъ внутренней медицины.* 2017. Т. 7, № 6. С. 423–432. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-6-423-432
- 98.** Keshavarz B., Erickson L.D., Platts-Mills T.A., Wilson J.M. Lessons in innate and allergic immunity from dust mite feces and tick bites // *Front Allergy.* 2021. Vol. 2. P. 692643. doi: 10.3389/falgy.2021
- 99.** Commins S.P. Diagnosis & management of alpha-gal syndrome: lessons from 2,500 patients // *Expert Rev Clin Immunol.* 2020. Vol. 16, N 7. P. 667–677. doi: 10.1080/1744666X.2020.1782745
- 100.** Trager W. Acquired immunity to ticks // *J Parasitol.* 1939. Vol. 25, N 1. P. 57–81.
- 101.** Wikel S.K. Host immunity to ticks // *Annu Rev Entomol.* 1996. Vol. 41. P. 1–22. doi: 10.1146/annurev.en.41.010196.000245
- 102.** Allen J.R. Immunology of interactions between ticks and laboratory animals // *Exp Appl Acarol.* 1989. Vol. 7, N 1. P. 5–13. doi: 10.1007/BF01200448
- 103.** Wikel S.K. Tick modulation of host immunity: an important factor in pathogen transmission // *Int J Parasitol.* 1999. Vol. 29, N 6. P. 851–859. doi: 10.1016/s0020-7519(99)00042-9
- 104.** Kazimírová M., Štibrániová I. Tick salivary compounds: their role in modulation of host defences and pathogen transmission // *Front Cell Infect Microbiol.* 2013. Vol. 3. P. 43. doi: 10.3389/fcimb.2013.00043
- 105.** Burke G., Wikel S.K., Spielman A., et al.; Tick-borne Infection Study Group. Hypersensitivity to ticks and Lyme disease risk // *Emerg Infect Dis.* 2005. Vol. 11, N 1. P. 36–41. doi: 10.3201/eid1101.040303
- 106.** Wikel S.K., Allen J.R. Acquired resistance to ticks. I. Passive transfer of resistance // *Immunology.* 1976. Vol. 30, N 3. P. 311–316.
- 107.** Brown S.J., Askenase P.W. Amblyomma americanum: requirement for host Fc receptors in antibody-mediated acquired immune resistance to ticks // *Exp Parasitol.* 1985. Vol. 59, N 2. P. 248–256. doi: 10.1016/0014-4894(85)90079-7
- 108.** Askenase P.W., Bagnall B.G., Worms M.J. Cutaneous basophil-associated resistance to ectoparasites (ticks). I. Transfer with immune serum or immune cells // *Immunology.* 1982. Vol. 45, N 3. P. 501–511.
- 109.** Matsuda H., Watanabe N., Kiso Y., et al. Necessity of IgE antibodies and mast cells for manifestation of resistance against larval Haemaphysalis longicornis ticks in mice // *J Immunol.* 1990. Vol. 144, N 1. P. 259–262.
- 110.** Wada T., Ishiwata K., Koseki H., et al. Selective ablation of basophils in mice reveals their nonredundant role in acquired immunity against ticks // *J Clin Invest.* 2010. Vol. 120, N 8. P. 2867–2875. doi: 10.1172/JCI42680
- 111.** Allen J.R. Tick resistance: basophils in skin reactions of resistant guinea pigs // *Int J Parasitol.* 1973. Vol. 3, N 2. P. 195–200. doi: 10.1016/0020-7519(73)90024-6
- 112.** Brown S.J., Askenase P.W. Cutaneous basophil responses and immune resistance of guinea pigs to ticks: passive transfer with peritoneal exudate cells or serum // *J Immunol.* 1981. Vol. 127, N 5. P. 2163–2167.
- 113.** Kimura R., Sugita K., Ito A., et al. Basophils are recruited and localized at the site of tick bites in humans // *J Cutan Pathol.* 2017. Vol. 44, N 12. P. 1091–1093. doi: 10.1111/cup.13045
- 114.** Brown S.J., Galli S.J., Gleich G.J., Askenase P.W. Ablation of immunity to Amblyomma americanum by anti-basophil serum: cooperation between basophils and eosinophils in expression of immunity to ectoparasites (ticks) in guinea pigs // *J Immunol.* 1982. Vol. 129, N 2. P. 790–796.
- 115.** Matsuda H., Fukui K., Kiso Y., Kitamura Y. Inability of genetically mast cell-deficient W/W^v mice to acquire resistance against larval Haemaphysalis longicornis ticks // *J Parasitol.* 1985. Vol. 71, N 4. P. 444–448.
- 116.** Matsuda H., Nakano T., Kiso Y., Kitamura Y. Normalization of anti-tick response of mast cell-deficient W/W^v mice by intracutaneous injection of cultured mast cells // *J Parasitol.* 1987. Vol. 73, N 1. P. 155–160.
- 117.** Den Hollander N., Allen J.R. Dermacentor variabilis: resistance to ticks acquired by mast cell-deficient and other strains of mice // *Exp Parasitol.* 1985. Vol. 59, N 2. P. 169–179. doi: 10.1016/0014-4894(85)90069-4
- 118.** Steeves E.B., Allen J.R. Tick resistance in mast cell-deficient mice: histological studies // *Int J Parasitol.* 1991. Vol. 21, N 2. P. 265–268. doi: 10.1016/0020-7519(91)90020-8
- 119.** Karasuyama H., Miyake K., Yoshikawa S., et al. How do basophils contribute to Th2 cell differentiation and allergic responses? // *Int Immunol.* 2018. Vol. 30, N 9. P. 391–396. doi: 10.1093/intimm/dxy026

- 120.** Kojima T., Obata K., Mukai K., et al. Mast cells and basophils are selectively activated in vitro and in vivo through CD200R3 in an IgE-independent manner // *J Immunol.* 2007. Vol. 179, N 10. P. 7093–7100. doi: 10.4049/jimmunol.179.10.7093
- 121.** Wikel S.K. Histamine content of tick attachment sites and the effects of H1 and H2 histamine antagonists on the expression of resistance // *Ann Trop Med Parasitol.* 1982. Vol. 76, N 2. P. 179–185. doi: 10.1080/00034983.1982.11687525
- 122.** Kemp D.H., Bourne A. *Boophilus microplus*: the effect of histamine on the attachment of cattle-tick larvae--studies in vivo and in vitro // *Parasitology.* 1980. Vol. 80, N 3. P. 487–496. doi: 10.1017/s0031182000000950
- 123.** Brossard M. Rabbits infested with adult *Ixodes ricinus* L.: effects of mepyramine on acquired resistance // *Experientia.* 1982. Vol. 38, N 6. P. 702–704. doi: 10.1007/BF01964106
- 124.** Tabakawa Y., Ohta T., Yoshikawa S., et al. Histamine released from skin-infiltrating basophils but not mast cells is crucial for acquired tick resistance in mice // *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 1540. doi: 10.3389/fimmu.2018.01540
- 125.** McCraw A.J., Chauhan J., Bax H.J., et al. Insights from IgE immune surveillance in allergy and cancer for anti-tumour ige treatments // *Cancers (Basel).* 2021. Vol. 13, N 17. P. 4460. doi: 10.3390/cancers13174460
- 126.** Ure D.M. Negative association between allergy and cancer // *Scott Med J.* 1969. Vol. 14, N 2. P. 51–54. doi: 10.1177/003693306901400203
- 127.** Allegra J., Lipton A., Harvey H., et al. Decreased prevalence of immediate hypersensitivity (atopy) in a cancer population // *Cancer Res.* 1976. Vol. 36, N 9, pt. 1. P. 3225–3226.
- 128.** Augustin R., Chandradasa K.D. IgE levels and allergic skin reactions in cancer and non-cancer patients // *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1971. Vol. 41, N 1. P. 141–143. doi: 10.1159/000230505
- 129.** McCormick D.P., Ammann A.J., Ishizaka K., et al. A study of allergy in patients with malignant lymphoma and chronic lymphocytic leukemia // *Cancer.* 1971. Vol. 27, N 1. P. 93–99. doi: 10.1002/1097-0142(197101)27:1<93::aid-cnrc2820270114>3.0.co;2-0
- 130.** Wang H., Diepgen T.L. Is atopy a protective or a risk factor for cancer? A review of epidemiological studies // *Allergy.* 2005. Vol. 60, N 9. P. 1098–1111. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00813.x
- 131.** Turner M.C. Epidemiology: allergy history, IgE, and cancer // *Cancer Immunol Immunother.* 2012. Vol. 61, N 9. P. 1493–1510. doi: 10.1007/s00262-011-1180-6
- 132.** Josephs D.H., Spicer J.F., Corrigan C.J., et al. Epidemiological associations of allergy, IgE and cancer // *Clin Exp Allergy.* 2013. Vol. 43, N 10. P. 1110–1123. doi: 10.1111/cea.12178
- 133.** Hayes M.D., Ward S., Crawford G., et al. Inflammation-induced IgE promotes epithelial hyperplasia and tumour growth // *Elife.* 2020. Vol. 9. P. e51862. doi: 10.7554/eLife.51862
- 134.** Karim A.F., Westenberg L.E., Eurelings L.E., et al. The association between allergic diseases and cancer: a systematic review of the literature // *Neth J Med.* 2019. Vol. 77, N 2. P. 42–66.
- 135.** Wang L., Bierbrier R., Drucker A.M., Chan A.W. Noncutaneous and cutaneous cancer risk in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Dermatol.* 2020. Vol. 156, N 2. P. 158–171. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3786
- 136.** Hemminki K., Försti A., Fallah M., et al. Risk of cancer in patients with medically diagnosed hay fever or allergic rhinitis // *Int J Cancer.* 2014. Vol. 135, N 10. P. 2397–2403. doi: 10.1002/ijc.28873
- 137.** Kozłowska R., Bożek A., Jarzab J. Association between cancer and allergies // *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016. Vol. 12. P. 39. doi: 10.1186/s13223-016-0147-8
- 138.** Rosenberger A., Bickeböller H., McCormack V., et al. Asthma and lung cancer risk: a systematic investigation by the International Lung Cancer Consortium // *Carcinogenesis.* 2012. Vol. 33, N 3. P. 587–597. doi: 10.1093/carcin/bgr307
- 139.** Rittmeyer D., Lorentz A. Relationship between allergy and cancer: an overview // *Int Arch Allergy Immunol.* 2012. Vol. 159, N 3. P. 216–225. doi: 10.1159/000338994
- 140.** Ji J., Shu X., Li X., et al. Cancer risk in hospitalised asthma patients // *Br J Cancer.* 2009. Vol. 100, N 5. P. 829–833. doi: 10.1038/sj.bjc.6604890
- 141.** Arana A., Wentworth C.E., Fernández-Vidaurre C., et al. Incidence of cancer in the general population and in patients with or without atopic dermatitis in the U.K // *Br J Dermatol.* 2010. Vol. 163, N 5. P. 1036–1043. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09887.x
- 142.** Talbot-Smith A., Fritschi L., Divitini M.L., et al. Allergy, atopy, and cancer: a prospective study of the 1981 Busseton cohort // *Am J Epidemiol.* 2003. Vol. 157, N 7. P. 606–612. doi: 10.1093/aje/kwg020
- 143.** Gandini S., Stanganelli I., Palli D., et al. Atopic dermatitis, naevi count and skin cancer risk: A meta-analysis // *J Dermatol Sci.* 2016. Vol. 84, N 2. P. 137–143. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.07.009
- 144.** Jensen A.O., Svaerke C., Körmendiné Farkas D., et al. Atopic dermatitis and risk of skin cancer: a Danish nationwide cohort study (1977–2006) // *Am J Clin Dermatol.* 2012. Vol. 13, N 1. P. 29–36. doi: 10.2165/11593280-000000000-00000
- 145.** Hwang C.Y., Chen Y.J., Lin M.W., et al. Cancer risk in patients with allergic rhinitis, asthma and atopic dermatitis: a nationwide cohort study in Taiwan // *Int J Cancer.* 2012. Vol. 130, N 5. P. 1160–1167. doi: 10.1002/ijc.26105
- 146.** Wiemels J.L., Wiencke J.K., Li Z., et al. Risk of squamous cell carcinoma of the skin in relation to IgE: a nested case-control study // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011. Vol. 20, N 11. P. 2377–2383. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0668
- 147.** Cheng J., Zens M.S., Duell E., et al. History of allergy and atopic dermatitis in relation to squamous cell and Basal cell carcinoma of the skin // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015. Vol. 24, N 4. P. 749–754. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1243
- 148.** Wulaningsih W., Holmberg L., Garmo H., et al. Investigating the association between allergen-specific immunoglobulin E, cancer risk and survival // *Oncoimmunology.* 2016. Vol. 5, N 6. P. e1154250. doi: 10.1080/2162402X.2016.1154250
- 149.** Halling-Overgaard A.S., Ravnborg N., Silverberg J.I., et al. Atopic dermatitis and cancer in solid organs: a systematic review and meta-analysis // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019. Vol. 33, N 2. P. e81–e82. doi: 10.1111/jdv.15230
- 150.** Merrill R.M., Isakson R.T., Beck R.E. The association between allergies and cancer: what is currently known? // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007. Vol. 99, N 2. P. 102–116; quiz 117–9, 150. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60632-1
- 151.** Bosetti C., Talamini R., Franceschi S., et al. Allergy and the risk of selected digestive and laryngeal neoplasms // *Eur J Cancer Prev.* 2004. Vol. 13, N 3. P. 173–176. doi: 10.1097/01.cej.0000130016.85687.cf
- 152.** Fereidouni M., Ferns G.A., Bahrami A. Current status and perspectives regarding the association between allergic disorders and cancer // *IUBMB Life.* 2020. Vol. 72, N 7. P. 1322–1339. doi: 10.1002/iub.2285

- 153.** Vesterinen E., Pukkala E., Timonen T., Aromaa A. Cancer incidence among 78,000 asthmatic patients // *Int J Epidemiol.* 1993. Vol. 22, N 6. P. 976–982. doi: 10.1093/ije/22.6.976
- 154.** Amirian E.S., Marquez-Do D., Bondy M.L., Scheurer M.E. Antihistamine use and immunoglobulin E levels in glioma risk and prognosis // *Cancer Epidemiol.* 2013. Vol. 37, N 6. P. 908–912. doi: 10.1016/j.canep.2013.08.004
- 155.** McCarthy B.J., Rankin K., Il'yasova D., et al. Assessment of type of allergy and antihistamine use in the development of glioma // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011. Vol. 20, N 2. P. 370–378. doi: 10.1158/1055-9965
- 156.** Linos E., Raine T., Alonso A., Michaud D. Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis // *J Natl Cancer Inst.* 2007. Vol. 99, N 20. P. 1544–1550. doi: 10.1093/jnci/djm170
- 157.** Fritz I., Wagner P., Olsson H. Improved survival in several cancers with use of H₁-antihistamines desloratadine and loratadine // *Transl Oncol.* 2021. Vol. 14, N 4. P. 101029. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101029
- 158.** Van Hemelrijck M., Garmo H., Binda E., et al. Immunoglobulin E and cancer: a meta-analysis and a large Swedish cohort study // *Cancer Causes Control.* 2010. Vol. 21, N 10. P. 1657–1667. doi: 10.1007/s10552-010-9594-6
- 159.** Calboli F.C., Cox D.G., Buring J.E., et al. Prediagnostic plasma IgE levels and risk of adult glioma in four prospective cohort studies // *J Natl Cancer Inst.* 2011. Vol. 103, N 21. P. 1588–1595. doi: 10.1093/jnci/djr361
- 160.** Wiemels J.L., Wiencke J.K., Patoka J., et al. Reduced immunoglobulin E and allergy among adults with glioma compared with controls // *Cancer Res.* 2004. Vol. 64, N 22. P. 8468–8473. doi: 10.1158/0008-5472
- 161.** Nieters A., Łuczynska A., Becker S., et al. Prediagnostic immunoglobulin E levels and risk of chronic lymphocytic leukemia, other lymphomas and multiple myeloma—results of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition // *Carcinogenesis.* 2014. Vol. 35, N 12. P. 2716–2722. doi: 10.1093/carcin/bgu188
- 162.** Ferastraoar D., Bax H.J., Bergmann C., et al. AllergoOncology: ultra-low IgE, a potential novel biomarker in cancer—a Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) // *Clin Transl Allergy.* 2020. Vol. 10. P. 32. doi: 10.1186/s13601-020-00335-w
- 163.** Jensen-Jarolim E., Achatz G., Turner M.C., et al. AllergoOncology: the role of IgE-mediated allergy in cancer // *Allergy.* 2008. Vol. 63, N 10. P. 1255–1266. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01768.x
- 164.** Singer J., Achatz-Straussberger G., Bentley-Lukschal A., et al. AllergoOncology: High innate IgE levels are decisive for the survival of cancer-bearing mice // *World Allergy Organ J.* 2019. Vol. 12, N 7. P. 100044. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100044
- 165.** Fu S.L., Pierre J., Smith-Norowitz T.A., et al. Immunoglobulin E antibodies from pancreatic cancer patients mediate antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against pancreatic cancer cells // *Clin Exp Immunol.* 2008. Vol. 153, N 3. P. 401–409. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03726.x
- 166.** Daniels T.R., Leuchter R.K., Quintero R., et al. Targeting HER2/neu with a fully human IgE to harness the allergic reaction against cancer cells // *Cancer Immunol Immunother.* 2012. Vol. 61, N 7. P. 991–1003. doi: 10.1007/s00262-011-1150-z
- 167.** Karagiannis P., Singer J., Hunt J., et al. Characterisation of an engineered trastuzumab IgE antibody and effector cell mechanisms targeting HER2/neu-positive tumour cells // *Cancer Immunol Immunother.* 2009. Vol. 58, N 6. P. 915–930. doi: 10.1007/s00262-008-0607-1
- 168.** Spillner E., Plum M., Blank S., et al. Recombinant IgE antibody engineering to target EGFR // *Cancer Immunol Immunother.* 2012. Vol. 61, N 9. P. 1565–1573. doi: 10.1007/s00262-012-1287-4
- 169.** Chauhan J., McCraw A.J., Nakamura M., et al. IgE Antibodies against Cancer: Efficacy and Safety // *Antibodies (Basel).* 2020. Vol. 9, N 4. P. 55. doi: 10.3390/antib9040055
- 170.** Busse W., Buhl R., Fernandez Vidaurre C., et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis // *J Allergy Clin Immunol.* 2012. Vol. 129, N 4. P. 983–989.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.033
- 171.** Long A., Rahmaoui A., Rothman K.J., et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab // *J Allergy Clin Immunol.* 2014. Vol. 134, N 3. P. 560–567.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.007
- 172.** Johnston A., Smith C., Zheng C., et al. Influence of prolonged treatment with omalizumab on the development of solid epithelial cancer in patients with atopic asthma and chronic idiopathic urticaria: A systematic review and meta-analysis // *Clin Exp Allergy.* 2019. Vol. 49, N 10. P. 1291–1305. doi: 10.1111/cea.13457
- 173.** Mota D., Rama T.A., Severo M., Moreira A. Potential cancer risk with omalizumab? A disproportionality analysis of the WHO's VigiBase pharmacovigilance database // *Allergy.* 2021. Vol. 76, N 10. P. 3209–3211. doi: 10.1111/all.15008
- 174.** Schiavoni G., Gabriele L., Mattei F. The tumor microenvironment: a pitch for multiple players // *Front Oncol.* 2013. Vol. 3. P. 90. doi: 10.3389/fonc.2013.00090
- 175.** Lyons D.O., Pullen N.A. Beyond IgE: Alternative Mast Cell Activation Across Different Disease States // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, N 4. P. 1498. doi: 10.3390/ijms21041498
- 176.** Hanahan D., Coussens L.M. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment // *Cancer Cell.* 2012. Vol. 21, N 3. P. 309–322. doi: 10.1016/j.ccr.2012.02.022. PMID: 22439926
- 177.** Rajput A.B., Turbin D.A., Cheang M.C., et al. Stromal mast cells in invasive breast cancer are a marker of favourable prognosis: a study of 4,444 cases // *Breast Cancer Res Treat.* 2008. Vol. 107, N 2. P. 249–257. doi: 10.1007/s10549-007-9546-3
- 178.** Benyon R.C., Bissonnette E.Y., Befus A.D. Tumor necrosis factor-alpha dependent cytotoxicity of human skin mast cells is enhanced by anti-IgE antibodies // *J Immunol.* 1991. Vol. 147, N 7. P. 2253–2258.
- 179.** Dimitriadou V., Koutsilieris M. Mast cell-tumor cell interactions: for or against tumour growth and metastasis? // *Anticancer Res.* 1997. Vol. 17, N 3A. P. 1541–1549.
- 180.** Mehdawi L., Osman J., Topi G., Sjölander A. High tumor mast cell density is associated with longer survival of colon cancer patients // *Acta Oncol.* 2016. Vol. 55, N 12. P. 1434–1442. doi: 10.1080/0284186X.2016.1198493
- 181.** Johansson A., Rudolfsson S., Hammarsten P., et al. Mast cells are novel independent prognostic markers in prostate cancer and represent a target for therapy // *Am J Pathol.* 2010. Vol. 177, N 2. P. 1031–1041. doi: 10.2353/ajpath.2010.100070
- 182.** Siiskonen H., Poukka M., Bykachev A., et al. Low numbers of tryptase+ and chymase+ mast cells associated with reduced survival and advanced tumor stage in melanoma // *Melanoma Res.* 2015. Vol. 25, N 6. P. 479–485. doi: 10.1097/CMR.0000000000000192

- 183.** Pittoni P., Tripodo C., Piconese S., et al. Mast cell targeting hampers prostate adenocarcinoma development but promotes the occurrence of highly malignant neuroendocrine cancers // *Cancer Res.* 2011. Vol. 71, N 18. P. 5987–5997. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1637
- 184.** Pittoni P., Colombo M.P. The dark side of mast cell-targeted therapy in prostate cancer // *Cancer Res.* 2012. Vol. 72, N 4. P. 831–835. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3110
- 185.** Carlini M.J., Dalurzo M.C., Lastiri J.M., et al. Mast cell phenotypes and microvessels in non-small cell lung cancer and its prognostic significance // *Hum Pathol.* 2010. Vol. 41, N 5. P. 697–705. doi: 10.1016/j.humpath.2009.04.029
- 186.** Grimbaldston M.A., Pearce A.L., Robertson B.O., et al. Association between melanoma and dermal mast cell prevalence in sun-unexposed skin // *Br J Dermatol.* 2004. Vol. 150, N 5. P. 895–903. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05966.x
- 187.** Grujic M., Paivandy A., Gustafson A.M., et al. The combined action of mast cell chymase, tryptase and carboxypeptidase A3 protects against melanoma colonization of the lung // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8, N 15. P. 25066–25079. doi: 10.18632/oncotarget.15339
- 188.** Caruso R.A., Fedele F., Zuccalà V., et al. Mast cell and eosinophil interaction in gastric carcinomas: ultrastructural observations // *Anticancer Res.* 2007. Vol. 27, N 1A. P. 391–394.
- 189.** Da Silva E.Z., Jamur M.C., Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell // *J Histochem Cytochem.* 2014. Vol. 62, N 10. P. 698–738. doi: 10.1369/0022155414545334
- 190.** Dyduch G., Kaczmarczyk K., Okoń K. Mast cells and cancer: enemies or allies? // *Pol J Pathol.* 2012. Vol. 63, N 1. P. 1–7.
- 191.** Poncin A., Onesti C.E., Josse C., et al. Immunity and Breast Cancer: Focus on Eosinophils // *Biomedicines.* 2021. Vol. 9, N 9. P. 1087. doi: 10.3390/biomedicines9091087
- 192.** Mattei F., Andreone S., Marone G., et al. Eosinophils in the tumor microenvironment // *Adv Exp Med Biol.* 2020. Vol. 1273. P. 1–28. doi: 10.1007/978-3-030-49270-0_1
- 193.** Caruso R.A., Branca G., Fedele F., et al. Eosinophil-Specific granules in tumor cell cytoplasm: unusual ultrastructural findings in a case of diffuse-type gastric carcinoma // *Ultrastruct Pathol.* 2015. Vol. 39, N 4. P. 226–230. doi: 10.3109/01913123.2014.991886
- 194.** Grisaru-Tal S., Itan M., Klion A.D., Munitz A. A new dawn for eosinophils in the tumour microenvironment // *Nat Rev Cancer.* 2020. Vol. 20, N 10. P. 594–607. doi: 10.1038/s41568-020-0283-9
- 195.** Kanda A., Yasutaka Y., Van Bui D., et al. Multiple biological aspects of eosinophils in host defense, eosinophil-associated diseases, immunoregulation, and homeostasis: is their role beneficial, detrimental, regulator, or bystander? // *Biol Pharm Bull.* 2020. Vol. 43, N 1. P. 20–30. doi: 10.1248/bpb.b19-00892
- 196.** Iwasaki K., Torisu M., Fujimura T. Malignant tumor and eosinophils. I. Prognostic significance in gastric cancer // *Cancer.* 1986. Vol. 58, N 6. P. 1321–1327. doi: 10.1002/1097-0142(19860915)58:6<1321::aid-cnrcr2820580623>3.0.co;2-o
- 197.** Jong E.C., Klebanoff S.J. Eosinophil-mediated mammalian tumor cell cytotoxicity: role of the peroxidase system // *J Immunol.* 1980. Vol. 124, N 4. P. 1949–1953.
- 198.** Reichman H., Itan M., Rozenberg P., et al. Activated eosinophils exert antitumor activities in colorectal cancer // *Cancer Immunol Res.* 2019. Vol. 7, N 3. P. 388–400. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0494
- 199.** Tanizaki J., Haratani K., Hayashi H., et al. peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome in non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab // *J Thorac Oncol.* 2018. Vol. 13, N 1. P. 97–105. doi: 10.1016/j.jtho.2017.10.030
- 200.** Dorta R.G., Landman G., Kowalski L.P., et al. Tumour-associated tissue eosinophilia as a prognostic factor in oral squamous cell carcinomas // *Histopathology.* 2002. Vol. 41, N 2. P. 152–157. doi: 10.1046/j.1365-2559.2002.01437.x
- 201.** Da Silva J.M., Queiroz-Junior C.M., Batista A.C., et al. Eosinophil depletion protects mice from tongue squamous cell carcinoma induced by 4-nitroquinoline-1-oxide // *Histol Histopathol.* 2014. Vol. 29, N 3. P. 387–396. doi: 10.14670/HH-29.387
- 202.** Chouliaras K., Tokumaru Y., Asaoka M., et al. Prevalence and clinical relevance of tumor-associated tissue eosinophilia (TATE) in breast cancer // *Surgery.* 2021. Vol. 169, N 5. P. 1234–1239. doi: 10.1016/j.surg.2020.07.052
- 203.** Buder-Bakhaya K., Hassel J.C. Biomarkers for clinical benefit of immune checkpoint inhibitor treatment—a review from the melanoma perspective and beyond // *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 1474. doi: 10.3389/fimmu.2018.01474
- 204.** Gebhardt C., Sevko A., Jiang H., et al. Myeloid cells and related chronic inflammatory factors as novel predictive markers in melanoma treatment with ipilimumab // *Clin Cancer Res.* 2015. Vol. 21, N 24. P. 5453–5439. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0676
- 205.** Martens A., Wistuba-Hamprecht K., Geukes Foppen M., et al. Baseline peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome of advanced melanoma patients treated with ipilimumab // *Clin Cancer Res.* 2016. Vol. 22, N 12. P. 2908–2918. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2412
- 206.** Weide B., Martens A., Hassel J.C., et al. Baseline biomarkers for outcome of melanoma patients treated with pembrolizumab // *Clin Cancer Res.* 2016. Vol. 22, N 22. P. 5487–5496. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0127
- 207.** Moreira A., Leisgang W., Schuler G., Heinzerling L. Eosinophilic count as a biomarker for prognosis of melanoma patients and its importance in the response to immunotherapy // *Immunotherapy.* 2017. Vol. 9, N 2. P. 115–121. doi: 10.2217/imt-2016-0138
- 208.** Grisaru-Tal S., Dulberg S., Beck L., et al. Metastasis-Entrained eosinophils enhance lymphocyte-mediated antitumor immunity // *Cancer Res.* 2021. Vol. 81, N 21. P. 5555–5571. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-0839
- 209.** Van Driel W.J., Hogendoorn P.C., Jansen F.W., et al. Tumor-associated eosinophilic infiltrate of cervical cancer is indicative for a less effective immune response // *Hum Pathol.* 1996. Vol. 27, N 9. P. 904–911. doi: 10.1016/s0046-8177(96)90216-6
- 210.** Xie F., Liu L.B., Shang W.Q., et al. The infiltration and functional regulation of eosinophils induced by TSLP promote the proliferation of cervical cancer cell // *Cancer Lett.* 2015. Vol. 364, N 2. P. 106–117. doi: 10.1016/j.canlet.2015.04.029
- 211.** Tan L.D., Schaeffer B., Alismail A. Parasitic (Helminthic) infection while on asthma biologic treatment: not everything is what it seems // *J Asthma Allergy.* 2019. Vol. 12. P. 415–420. doi: 10.2147/JAA.S223402
- 212.** Oda Y., Takahashi C., Harada S., et al. Discovery of anti-inflammatory physiological peptides that promote tissue repair by reinforcing epithelial barrier formation // *Sci Adv.* 2021. Vol. 7, N 47. P. eabj6895. doi: 10.1126/sciadv.abj6895

REFERENCES

1. Ado AD. General allergology (a guide for doctors). 2nd ed., revised and updated. Moscow: Medicine; 1978. 464 p. (In Russ).
2. Khaitov RM. Immunology: textbook. 4th ed., revised and updated. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 520 p. (In Russ). doi: 10.33029/9704-6398-7-IMM-2021-1-520
3. Gushchin IS. On the elements of biological expediency of allergic reactivity. *Patholog Physiol Experiment Ther.* 1979;(4):3–11. (In Russ).
4. Gushchin IS. Evolutionary warning: allergy. *Patholog Physiol Experiment Ther.* 2014;58(1):57–67. (In Russ).
5. Gushchin IS. Allergy — late product of the immune system evolution. *Immunology.* 2019;40(2):43–57. (In Russ). doi: 10.24411/0206-4952-2019-12007
6. Gushchin IS, Kurbacheva OM. Allergy and allergen-specific immunotherapy. Moscow: Pharmarus Print Media; 2010. 228 p. (In Russ).
7. Gushchin IS. Tissue barrier permeability to allergen — strategic problem of allergology. *Pulmonology.* 2006;(3):5–13. (In Russ).
8. Gushchin IS. Receptors of specialized pro-resolving mediators — a probable target of pharmacological restoration of homeostasis in allergic inflammation. *Immunology.* 2021;42(3):277–292. (In Russ). doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-277-292
9. Tan HT, Sugita K, Akdis CA. Novel biologicals for the treatment of allergic diseases and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(10):70. doi: 10.1007/s11882-016-0650-5
10. Karra L, Berent-Maoz B, Ben-Zimra M, Levi-Schaffer F. Are we ready to downregulate mast cells? *Curr Opin Immunol.* 2009;21(6):708–714. doi: 10.1016/j.coi.2009.09.010
11. Siebenhaar F, Redegeld FA, Bischoff SC, et al. Mast cells as drivers of disease and therapeutic targets. *Trends Immunol.* 2018;39(2):151–162. doi: 10.1016/j.it.2017.10.005
12. Schanin J, Gebremeskel S, Korver W, et al. A monoclonal antibody to Siglec-8 suppresses non-allergic airway inflammation and inhibits IgE-independent mast cell activation. *Mucosal Immunol.* 2021;14(2):366–376. doi: 10.1038/s41385-020-00336-9
13. Kay AB, Bousquet J, Holt PG, Kaplan AP, ed. Allergy and Allergic Diseases, 2 Volume Set. 2nd ed. New York: Wiley-Blackwell; 2008. 2184 p.
14. Akdis CA, Agache I. EAACI Global Atlas of Allergy. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2014.
15. Galli SJ. The mast Cell-IgE paradox: from homeostasis to anaphylaxis. *Am J Pathol.* 2016;186(2):212–224. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.07.025
16. Burton OT, Oettgen HC. Beyond immediate hypersensitivity: evolving roles for IgE antibodies in immune homeostasis and allergic diseases. *Immunol Rev.* 2011;242(1):128–143. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01024.x
17. Dudeck A, Köberle M, Goldmann O, et al. Mast cells as protectors of health. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(4S):S4–S18. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.054
18. Mukai K, Tsai M, Starkl P, et al. IgE and mast cells in host defense against parasites and venoms. *Semin Immunopathol.* 2016;38(5):581–603. doi: 10.1007/s00281-016-0565-1
19. Yoshikawa S, Miyake K, Kamiya A, Karasuyama H. The role of basophils in acquired protective immunity to tick infestation. *Parasite Immunol.* 2021;43(5):e12804. doi: 10.1111/pim.12804
20. Marshall JS, Portales-Cervantes L, Leong E. Mast cell responses to viruses and pathogen products. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4241. doi: 10.3390/ijms20174241
21. Lu F, Huang S. The roles of mast cells in parasitic protozoan infections. *Front Immunol.* 2017;8:363. doi: 10.3389/fimmu.2017.00363
22. Conti P, Caraffa A, Ronconi G, et al. Recent progress on pathophysiology, inflammation and defense mechanism of mast cells against invading microbes: inhibitory effect of IL-37. *Cent Eur J Immunol.* 2019;44(4):447–454. doi: 10.5114/cej.2019.92807
23. Simon HU, Yousefi S, Germic N, et al. The cellular functions of eosinophils: collegium internationale allergologicum (CIA) update 2020. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(1):11–23. doi: 10.1159/000504847
24. Klion AD, Ackerman SJ, Bochner BS. Contributions of eosinophils to human health and disease. *Annu Rev Pathol.* 2020;15:179–209. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032756
25. Palm NW, Rosenstein RK, Medzhitov R. Allergic host defences. *Nature.* 2012;484(7395):465–472. doi: 10.1038/nature11047
26. Varricchi G, Rossi FW, Galdiero MR, et al. Physiological roles of mast cells: collegium internationale allergologicum update 2019. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;179(4):247–261. doi: 10.1159/000500088
27. Chauhan J, McCraw AJ, Nakamura M, et al. IgE Antibodies against Cancer: Efficacy and Safety. *Antibodies (Basel).* 2020;9(4):55. doi: 10.3390/antib9040055
28. Pritchard DI, Falcone FH, Mitchell PD. The evolution of IgE-mediated type I hypersensitivity and its immunological value. *Allergy.* 2021;76(4):1024–1040. doi: 10.1111/all.14570
29. Duarte J, Deshpande P, Guiyedi V, et al. Total and functional parasite specific IgE responses in Plasmodium falciparum-infected patients exhibiting different clinical status. *Malar J.* 2007;6:1. doi: 10.1186/1475-2875-6-1
30. Mossalayi MD, Arock M, Mazier D, et al. The human immune response during cutaneous leishmaniasis: NO problem. *Parasitol Today.* 1999;15(8):342–345. doi: 10.1016/s0169-4758(99)01477-5
31. Wright JE, Werkman M, Dunn JC, Anderson RM. Current epidemiological evidence for predisposition to high or low intensity human helminth infection: a systematic review. *Parasit Vectors.* 2018;11(1):65. doi: 10.1186/s13071-018-2656-4
32. Al Amin AS, Wadhwa R. Helminthiasis. 2021 Jul 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
33. Capron A, Dessaint JP, Haque A, Capron M. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against parasites. *Prog Allergy.* 1982;31:234–267.
34. Finkelman FD, Shea-Donohue T, Morris SC, et al. Interleukin-4- and interleukin-13-mediated host protection against intestinal nematode parasites. *Immunol Rev.* 2004;201:139–155. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00192.x
35. Capron A, Dessaint JP. Effector and regulatory mechanisms in immunity to schistosomes: a heuristic view. *Annu Rev Immunol.* 1985;3:455–476. doi: 10.1146/annurev.iy.03.040185.002323
36. Vignali DA, Bickle QD, Taylor MG. Immunity to Schistosoma mansoni in vivo: contradiction or clarification? *Immunol Today.* 1989;10(12):410–416. doi: 10.1016/0167-5699(89)90038-8
37. Capron M, Spiegelberg HL, Prin L, et al. Role of IgE receptors in effector function of human eosinophils. *J Immunol.* 1984;132(1):462–468.
38. Auriault C, Damonville M, Verwaerde C, et al. Rat IgE directed against schistosomula-released products is cytotoxic for Schistosoma mansoni schistosomula in vitro. *Eur J Immunol.* 1984;14(2):132–138. doi: 10.1002/eji.1830140206

39. Hagan P, Blumenthal UJ, Dunn D, et al. Human IgE, IgG4 and resistance to reinfection with *Schistosoma haematobium*. *Nature*. 1991;349(6306):243–245. doi: 10.1038/349243a0
40. Rihet P, Demeure CE, Bourgois A, et al. Evidence for an association between human resistance to *Schistosoma mansoni* and high anti-larval IgE levels. *Eur J Immunol*. 1991;21(11):2679–2686. doi: 10.1002/eji.1830211106
41. Dunne DW, Butterworth AE, Fulford AJ, et al. Immunity after treatment of human schistosomiasis: association between IgE antibodies to adult worm antigens and resistance to reinfection. *Eur J Immunol*. 1992;22(6):1483–1494. doi: 10.1002/eji.1830220622
42. Spencer LA, Porte P, Zetoff C, Rajan TV. Mice genetically deficient in immunoglobulin E are more permissive hosts than wild-type mice to a primary, but not secondary, infection with the filarial nematode *Brugia malayi*. *Infect Immun*. 2003;71(5):2462–2467. doi: 10.1128/IAI.71.5.2462-2467.2003
43. Gurish MF, Bryce PJ, Tao H, et al. IgE enhances parasite clearance and regulates mast cell responses in mice infected with *Trichinella spiralis*. *J Immunol*. 2004;172(2):1139–1145. doi: 10.4049/jimmunol.172.2.1139
44. Schwartz C, Turqueti-Neves A, Hartmann S, et al. Basophil-mediated protection against gastrointestinal helminths requires IgE-induced cytokine secretion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111(48):E5169–5177. doi: 10.1073/pnas.1412663111
45. Cruz AA, Lima F, Sarinho E, et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(2):197–207. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02650.x
46. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, et al. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753466618810192. doi: 10.1177/1753466618810192
47. Matsumoto M, Sasaki Y, Yasuda K, et al. IgG and IgE collaboratively accelerate expulsion of *Strongyloides venezuelensis* in a primary infection. *Infect Immun*. 2013;81(7):2518–2527. doi: 10.1128/IAI.00285-13
48. Watanabe N, Katakura K, Kobayashi A, et al. Protective immunity and eosinophilia in IgE-deficient SJA/9 mice infected with *Nippostrongylus brasiliensis* and *Trichinella spiralis* // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988;85(12):4460–4462. doi: 10.1073/pnas.85.12.4460
49. Watanabe N. Impaired protection against *Trichinella spiralis* in mice with high levels of IgE. *Parasitol Int*. 2014;63(2):332–336. doi: 10.1016/j.parint.2013.12.004
50. Pritchard DI. Immunity to helminths: is too much IgE parasite--rather than host-protective? *Parasite Immunol*. 1993;15(1):5–9. doi: 10.1111/j.1365-3024.1993.tb00566.x
51. Pritchard DI, Hewitt C, Moqbel R. The relationship between immunological responsiveness controlled by T-helper 2 lymphocytes and infections with parasitic helminths. *Parasitology*. 1997;115(Suppl):S33–44. doi: 10.1017/s0031182097001996
52. Amiri P, Haak-Frendscho M, Robbins K, et al. Anti-immunoglobulin E treatment decreases worm burden and egg production in *Schistosoma mansoni*-infected normal and interferon gamma knockout mice. *J Exp Med*. 1994;180(1):43–51. doi: 10.1084/jem.180.1.43
53. King CL, Xianli J, Malhotra I, et al. Mice with a targeted deletion of the IgE gene have increased worm burdens and reduced granulomatous inflammation following primary infection with *Schistosoma mansoni*. *J Immunol*. 1997;158(1):294–300.
54. Jankovic D, Kullberg MC, Dombrowicz D, et al. Fc epsilonRI-deficient mice infected with *Schistosoma mansoni* mount normal Th2-type responses while displaying enhanced liver pathology. *J Immunol*. 1997;159(4):1868–1875.
55. Martin RK, Damle SR, Valentine YA, et al. B1 Cell IgE impedes mast cell-mediated enhancement of parasite expulsion through B2 IgE blockade. *Cell Rep*. 2018;22(7):1824–1834. doi: 10.1016/j.celrep.2018.01.048
56. Griffin DO, Holodick NE, Rothstein TL. Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype CD20+ CD27+ CD43+ CD70-. *J Exp Med*. 2011;208(1):67–80. doi: 10.1084/jem.20101499
57. Pennock JL, Grecis RK. The mast cell and gut nematodes: damage and defence. *Chem Immunol Allergy*. 2006;90:128–140. doi: 10.1159/000088885
58. Abe T, Sugaya H, Ishida K, et al. Intestinal protection against *Strongyloides ratti* and mastocytosis induced by administration of interleukin-3 in mice. *Immunology*. 1993;80(1):116–21.
59. Sasaki Y, Yoshimoto T, Maruyama H, et al. IL-18 with IL-2 protects against *Strongyloides venezuelensis* infection by activating mucosal mast cell-dependent type 2 innate immunity. *J Exp Med*. 2005;202(5):607–616. doi: 10.1084/jem.20042202
60. Grecis RK, Else KJ, Huntley JF, Nishikawa SI. The in vivo role of stem cell factor (c-kit ligand) on mastocytosis and host protective immunity to the intestinal nematode *Trichinella spiralis* in mice. *Parasite Immunol*. 1993;15(1):55–59. doi: 10.1111/j.1365-3024.1993.tb00572.x
61. Donaldson LE, Schmitt E, Huntley JF, et al. A critical role for stem cell factor and c-kit in host protective immunity to an intestinal helminth. *Int Immunol*. 1996;8(4):559–567. doi: 10.1093/intimm/8.4.559
62. Lantz CS, Boesiger J, Song CH, et al. Role for interleukin-3 in mast-cell and basophil development and in immunity to parasites. *Nature*. 1998;392(6671):90–93. doi: 10.1038/32190
63. Koyama K, Ito Y. Mucosal mast cell responses are not required for protection against infection with the murine nematode parasite *Trichuris muris*. *Parasite Immunol*. 2000;22(1):13–20. doi: 10.1046/j.1365-3024.2000.00270.x
64. Knight PA, Wright SH, Lawrence CE, et al. Delayed expulsion of the nematode *Trichinella spiralis* in mice lacking the mucosal mast cell-specific granule chymase, mouse mast cell protease-1. *J Exp Med*. 2000;192(12):1849–1856. doi: 10.1084/jem.192.12.1849
65. McKean PG, Pritchard DI. The action of a mast cell protease on the cuticular collagens of *Necator americanus*. *Parasite Immunol*. 1989;11(3):293–297. doi: 10.1111/j.1365-3024.1989.tb00667.x
66. Marzio L, Blennerhassett P, Vermillion D, et al. Distribution of mast cells in intestinal muscle of nematode-sensitized rats. *Am J Physiol*. 1992;262(3 Pt 1):G477–482. doi: 10.1152/ajpgi.1992.262.3.G477
67. Madden KB, Whitman L, Sullivan C, et al. Role of STAT6 and mast cells in IL-4- and IL-13-induced alterations in murine intestinal epithelial cell function. *J Immunol*. 2002;169(8):4417–4422. doi: 10.4049/jimmunol.169.8.4417
68. McDermott JR, Bartram RE, Knight PA, et al. Mast cells disrupt epithelial barrier function during enteric nematode infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(13):7761–7766. doi: 10.1073/pnas.1231488100
69. Maruyama H, Yabu Y, Yoshida A, et al. A role of mast cell glycosaminoglycans for the immunological expulsion of intestinal nematode, *Strongyloides venezuelensis*. *J Immunol*. 2000;164(7): 3749–3754. doi: 10.4049/jimmunol.164.7.3749

- 70.** Ohnmacht C, Voehringer D. Basophils protect against reinfection with hookworms independently of mast cells and memory Th2 cells. *J Immunol.* 2010;184(1):344–350. doi: 10.4049/jimmunol.0901841
- 71.** Ohnmacht C, Schwartz C, Panzer M, et al. Basophils orchestrate chronic allergic dermatitis and protective immunity against helminths. *Immunity.* 2010;33(3):364–374. doi: 10.1016/j.immuni.2010.08.011
- 72.** Sullivan BM, Liang HE, Bando JK, et al. Genetic analysis of basophil function in vivo. *Nat Immunol.* 2011;12(6):527–535. doi: 10.1038/ni.2036
- 73.** Linnemann LC, Reitz M, Feyerabend TB, et al. Limited role of mast cells during infection with the parasitic nematode *Litomosoides sigmodontis*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(7):e0008534. doi: 10.1371/journal.pntd.0008534
- 74.** Gushchin IS. Interactions of mast cells and eosinophils in allergic response. *Russ J Allergy.* 2020;17(2):5–17. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1363
- 75.** Behm CA, Ovington KS. The role of eosinophils in parasitic helminth infections: insights from genetically modified mice. *Parasitol Today.* 2000;16(5):202–209. doi: 10.1016/s0169-4758(99)01620-8
- 76.** Butterworth AE. Cell-mediated damage to helminths. *Adv Parasitol.* 1984;23:143–235. doi: 10.1016/s0065-308x(08)60287-0
- 77.** Hagan P, Wilkins HA, Blumenthal UJ, et al. Eosinophilia and resistance to *Schistosoma haematobium* in man. *Parasite Immunol.* 1985;7(6):625–632. doi: 10.1111/j.1365-3024.1985.tb00106.x
- 78.** Sturrock RF, Kimani R, Cottrell BJ, et al. Observations on possible immunity to reinfection among Kenyan schoolchildren after treatment for *Schistosoma mansoni*. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1983;77(3):363–371. doi: 10.1016/0035-9203(83)90166-9
- 79.** Butterworth AE. The eosinophil and its role in immunity to helminth infection. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1977;77:127–168. doi: 10.1007/978-3-642-66740-4_5
- 80.** Motran CC, Silvane L, Chiapello LS, et al. Helminth infections: recognition and modulation of the immune response by innate immune cells. *Front Immunol.* 2018;9:664. doi: 10.3389/fimmu.2018.00664
- 81.** Sasaki O, Sugaya H, Ishida K, Yoshimura K. Ablation of eosinophils with anti-IL-5 antibody enhances the survival of intracranial worms of *Angiostrongylus cantonensis* in the mouse. *Parasite Immunol.* 1993;15(6):349–354. doi: 10.1111/j.1365-3024.1993.tb00619.x
- 82.** Ehrens A, Rüdiger N, Heepmann L, et al. Eosinophils and neutrophils eliminate migrating strongyloides ratti larvae at the site of infection in the context of extracellular DNA trap formation. *Front Immunol.* 2021;12:715766. doi: 10.3389/fimmu.2021.715766
- 83.** Turner JD, Pionnier N, Furlong-Silva J, et al. Interleukin-4 activated macrophages mediate immunity to filarial helminth infection by sustaining CCR3-dependent eosinophilia // *PLoS Pathog.* 2018;14(3):e1006949. doi: 10.1371/journal.ppat.1006949
- 84.** Frohberger SJ, Ajendra J, Surendar J, et al. Susceptibility to *L. sigmodontis* infection is highest in animals lacking IL-4R/IL-5 compared to single knockouts of IL-4R, IL-5 or eosinophils. *Parasit Vectors.* 2019;12(1):248. doi: 10.1186/s13071-019-3502-z
- 85.** Eriksson J, Reimert CM, Kabatereine NB, et al. The 434(G>C) polymorphism within the coding sequence of Eosinophil Cationic Protein (ECP) correlates with the natural course of *Schistosoma mansoni* infection. *Int J Parasitol.* 2007;37(12):1359–1366. doi: 10.1016/j.ijpara.2007.04.001
- 86.** Swartz JM, Dyer KD, Cheever AW, et al. *Schistosoma mansoni* infection in eosinophil lineage-ablated mice. *Blood.* 2006;108(7):2420–2427. doi: 10.1182/blood-2006-04-015933
- 87.** Sher A, Coffman RL, Hieny S, Cheever AW. Ablation of eosinophil and IgE responses with anti-IL-5 or anti-IL-4 antibodies fails to affect immunity against *Schistosoma mansoni* in the mouse. *J Immunol.* 1990;145(11):3911–3916.
- 88.** Fabre V, Beiting DP, Bliss SK, et al. Eosinophil deficiency compromises parasite survival in chronic nematode infection. *J Immunol.* 2009;182(3):1577–1583. doi: 10.4049/jimmunol.182.3.1577
- 89.** Klion AD, Nutman TB. The role of eosinophils in host defense against helminth parasites. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):30–37. doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.050
- 90.** Kanda A, Yasutaka Y, Van Bui D, et al. Multiple biological aspects of eosinophils in host defense, eosinophil-associated diseases, immunoregulation, and homeostasis: is their role beneficial, detrimental, regulator, or bystander? *Biol Pharm Bull.* 2020;43(1):20–30. doi: 10.1248/bpb.b19-00892
- 91.** Mpairwe H, Amoah AS. Parasites and allergy: Observations from Africa. *Parasite Immunol.* 2019;41(6):e12589. doi: 10.1111/pim.12589
- 92.** Fitzsimmons CM, Falcone FH, Dunne DW. Helminth allergens, parasite-specific IgE, and its protective role in human immunity. *Front Immunol.* 2014;5:61. doi: 10.3389/fimmu.2014.00061
- 93.** Grecis RK, Humphreys NE, Bancroft AJ. Immunity to gastrointestinal nematodes: mechanisms and myths. *Immunol Rev.* 2014;260(1):183–205. doi: 10.1111/imr.12188
- 94.** Anthony RM, Rutitzky LI, Urban JF et al. Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(12):975–979. doi: 10.1038/nri2199
- 95.** Zelya OP, Kukina IV. Human babesiosis. *Med News North Caucasus.* 2020;15(3):449–455. (In Russ). doi: 10.14300/mnnc.2020.15107
- 96.** Sizikova TE, Lebedev VN, Pantukhov VB, Borisevich SV. Severe fever with thrombocytopenia syndrome: the disease, caused by the novel phlebovirus. *Problems Virol.* 2017;62(2):60–65. (In Russ). doi: 10.18821/0507-4088-2017-62-2-60-65
- 97.** Yankovskaya YD, Chernobrovkina TY, Onuhova MP, et al. Some epidemiological aspects associated with infections transmitted by ixodid ticks in metropolitan city. *Archive Int Med.* 2017;7(6):423–432. (In Russ). doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-6-423-432
- 98.** Keshavarz B, Erickson LD, Platts-Mills TA, Wilson JM. Lessons in innate and allergic immunity from dust mite feces and tick bites front. *Allergy.* 2021;2:692643. doi: 10.3389/falgy.2021
- 99.** Commins SP. Diagnosis & management of alpha-gal syndrome: lessons from 2,500 patients. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(7):667–677. doi: 10.1080/1744666X.2020.1782745
- 100.** Trager W. Acquired immunity to ticks. *J Parasitol.* 1939;25(1):57–81.
- 101.** Wikel SK. Host immunity to ticks. *Annu Rev Entomol.* 1996;41:1–22. doi: 10.1146/annurev.en.41.010196.000245
- 102.** Allen JR. Immunology of interactions between ticks and laboratory animals. *Exp Appl Acarol.* 1989;7(1):5–13. doi: 10.1007/BF01200448
- 103.** Wikel SK. Tick modulation of host immunity: an important factor in pathogen transmission. *Int J Parasitol.* 1999;29(6):851–859. doi: 10.1016/s0020-7519(99)00042-9
- 104.** Kazimírová M, Štibrániová I. Tick salivary compounds: their role in modulation of host defences and pathogen transmission. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013;3:43. doi: 10.3389/fcimb.2013.00043
- 105.** Burke G, Wikel SK, Spielman A, et al.; Tick-borne Infection Study Group. Hypersensitivity to ticks and Lyme disease risk. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(1):36–41. doi: 10.3201/eid1101.040303

- 106.** Wikel SK, Allen JR. Acquired resistance to ticks. I. Passive transfer of resistance. *Immunology*. 1976;30(3):311–316.
- 107.** Brown SJ, Askenase PW. *Amblyomma americanum*: requirement for host Fc receptors in antibody-mediated acquired immune resistance to ticks. *Exp Parasitol*. 1985;59(2):248–256. doi: 10.1016/0014-4894(85)90079-7
- 108.** Askenase PW, Bagnall BG, Worms MJ. Cutaneous basophil-associated resistance to ectoparasites (ticks). I. Transfer with immune serum or immune cells. *Immunology*. 1982;45(3):501–511.
- 109.** Matsuda H, Watanabe N, Kiso Y, et al. Necessity of IgE antibodies and mast cells for manifestation of resistance against larval *Haemaphysalis longicornis* ticks in mice. *J Immunol*. 1990;144(1):259–262.
- 110.** Wada T, Ishiwata K, Koseki H, et al. Selective ablation of basophils in mice reveals their nonredundant role in acquired immunity against ticks. *J Clin Invest*. 2010;120(8):2867–2875. doi: 10.1172/JCI42680
- 111.** Allen JR. Tick resistance: basophils in skin reactions of resistant guinea pigs. *Int J Parasitol*. 1973;3(2):195–200. doi: 10.1016/0020-7519(73)90024-6
- 112.** Brown SJ, Askenase PW. Cutaneous basophil responses and immune resistance of guinea pigs to ticks: passive transfer with peritoneal exudate cells or serum. *J Immunol*. 1981;127(5):2163–2167.
- 113.** Kimura R, Sugita K, Ito A, et al. Basophils are recruited and localized at the site of tick bites in humans. *J Cutan Pathol*. 2017;44(12):1091–1093. doi: 10.1111/cup.13045
- 114.** Brown SJ, Galli SJ, Gleich GJ, Askenase PW. Ablation of immunity to *Amblyomma americanum* by anti-basophil serum: cooperation between basophils and eosinophils in expression of immunity to ectoparasites (ticks) in guinea pigs. *J Immunol*. 1982;129(2):790–796.
- 115.** Matsuda H, Fukui K, Kiso Y, Kitamura Y. Inability of genetically mast cell-deficient W/W^v mice to acquire resistance against larval *Haemaphysalis longicornis* ticks. *J Parasitol*. 1985;71(4):443–448.
- 116.** Matsuda H, Nakano T, Kiso Y, Kitamura Y. Normalization of anti-tick response of mast cell-deficient W/W^v mice by intracutaneous injection of cultured mast cells. *J Parasitol*. 1987;73(1):155–160.
- 117.** Den Hollander N, Allen JR. *Dermacentor variabilis*: resistance to ticks acquired by mast cell-deficient and other strains of mice. *Exp Parasitol*. 1985;59(2):169–179. doi: 10.1016/0014-4894(85)90069-4
- 118.** Steeves EB, Allen JR. Tick resistance in mast cell-deficient mice: histological studies. *Int J Parasitol*. 1991;21(2):265–268. doi: 10.1016/0020-7519(91)90020-8
- 119.** Karasuyama H, Miyake K, Yoshikawa S, et al. How do basophils contribute to Th2 cell differentiation and allergic responses? *Int Immunol*. 2018;30(9):391–396. doi: 10.1093/intimm/dxy026
- 120.** Kojima T, Obata K, Mukai K, et al. Mast cells and basophils are selectively activated in vitro and in vivo through CD200R3 in an IgE-independent manner. *J Immunol*. 2007;179(10):7093–7100. doi: 10.4049/jimmunol.179.10.7093
- 121.** Wikel SK. Histamine content of tick attachment sites and the effects of H1 and H2 histamine antagonists on the expression of resistance. *Ann Trop Med Parasitol*. 1982;76(2):179–85. doi: 10.1080/00034983.1982.11687525
- 122.** Kemp DH, Bourne A. *Boophilus microplus*: the effect of histamine on the attachment of cattle-tick larvae—studies in vivo and in vitro. *Parasitology*. 1980;80(3):487–496. doi: 10.1017/s003118200000950
- 123.** Brossard M. Rabbits infested with adult *Ixodes ricinus* L.: effects of mepyramine on acquired resistance. *Experientia*. 1982;38(6):702–704. doi: 10.1007/BF01964106
- 124.** Tabakawa Y, Ohta T, Yoshikawa S, et al. Histamine released from skin-infiltrating basophils but not mast cells is crucial for acquired tick resistance in mice. *Front Immunol*. 2018;9:1540. doi: 10.3389/fimmu.2018.01540
- 125.** McCraw AJ, Chauhan J, Bax HJ, et al. Insights from IgE immune surveillance in allergy and cancer for anti-tumour ige treatments. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4460. doi: 10.3390/cancers13174460
- 126.** Ure DM. Negative association between allergy and cancer. *Scott Med J*. 1969;14(2):51–54. doi: 10.1177/003693306901400203
- 127.** Allegra J, Lipton A, Harvey H, et al. Decreased prevalence of immediate hypersensitivity (atopy) in a cancer population. *Cancer Res*. 1976;36(9 pt.1):3225–3226.
- 128.** Augustin R, Chandradasa KD. IgE levels and allergic skin reactions in cancer and non-cancer patients. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1971;41(1):141–143. doi: 10.1159/000230505
- 129.** McCormick DP, Ammann AJ, Ishizaka K, et al. A study of allergy in patients with malignant lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1971;27(1):93–99. doi: 10.1002/1097-0142(197101)27:1<93::aid-cnrc2820270114>3.0.co;2-0
- 130.** Wang H, Diepgen TL. Is atopy a protective or a risk factor for cancer? A review of epidemiological studies. *Allergy*. 2005;60(9):1098–1111. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00813.x
- 131.** Turner MC. Epidemiology: allergy history, IgE, and cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2012;61(9):1493–1510. doi: 10.1007/s00262-011-1180-6
- 132.** Josephs DH, Spicer JF, Corrigan CJ, et al. Epidemiological associations of allergy, IgE and cancer. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(10):1110–1123. doi: 10.1111/cea.12178
- 133.** Hayes MD, Ward S, Crawford G, et al. Inflammation-induced IgE promotes epithelial hyperplasia and tumour growth. *Elife*. 2020;9:e51862. doi: 10.7554/eLife.51862
- 134.** Karim AF, Westenberg LE, Eurelings LE, et al. The association between allergic diseases and cancer: a systematic review of the literature. *Neth J Med*. 2019;77(2):42–66.
- 135.** Wang L, Bierbrier R, Drucker AM, Chan AW. Noncutaneous and cutaneous cancer risk in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(2):158–171. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3786
- 136.** Hemminki K, Försti A, Fallah M, et al. Risk of cancer in patients with medically diagnosed hay fever or allergic rhinitis. *Int J Cancer*. 2014;135(10):2397–2403. doi: 10.1002/ijc.28873
- 137.** Kozłowska R, Bożek A, Jarzab J. Association between cancer and allergies. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:39. doi: 10.1186/s13223-016-0147-8
- 138.** Rosenberger A, Bickeböller H, McCormack V, et al. Asthma and lung cancer risk: a systematic investigation by the International Lung Cancer Consortium. *Carcinogenesis*. 2012;33(3):587–597. doi: 10.1093/carcin/bgr307
- 139.** Rittmeyer D, Lorentz A. Relationship between allergy and cancer: an overview. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;159(3):216–225. doi: 10.1159/000338994
- 140.** Ji J, Shu X, Li X, et al. Cancer risk in hospitalised asthma patients. *Br J Cancer*. 2009;100(5):829–833. doi: 10.1038/sj.bjc.6604890
- 141.** Arana A, Wentworth CE, Fernández-Vidaurre C, et al. Incidence of cancer in the general population and in patients with or without

- atopic dermatitis in the U.K. *Br J Dermatol*. 2010;163(5):1036–1043. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09887.x
- 142.** Talbot-Smith A, Fritschi L, Divitini ML, et al. Allergy, atopy, and cancer: a prospective study of the 1981 Busseton cohort. *Am J Epidemiol*. 2003;157(7):606–612. doi: 10.1093/aje/kwg020
- 143.** Gandini S, Stanganelli I, Palli D, et al. Atopic dermatitis, naevi count and skin cancer risk: A meta-analysis. *J Dermatol Sci*. 2016;84(2):137–143. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.07.009
- 144.** Jensen AO, Svaerke C, Körmendiné Farkas D, et al. Atopic dermatitis and risk of skin cancer: a Danish nationwide cohort study (1977–2006). *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(1):29–36. doi: 10.2165/11593280-000000000-00000
- 145.** Hwang CY, Chen YJ, Lin MW, et al. Cancer risk in patients with allergic rhinitis, asthma and atopic dermatitis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Int J Cancer*. 2012;130(5):1160–1167. doi: 10.1002/ijc.26105
- 146.** Wiemels JL, Wiencke JK, Li Z, et al. Risk of squamous cell carcinoma of the skin in relation to IgE: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(11):2377–2383. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0668
- 147.** Cheng J, Zens MS, Duell E, et al. History of allergy and atopic dermatitis in relation to squamous cell and Basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(4):749–754. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1243
- 148.** Wulaningsih W, Holmberg L, Garmo H, et al. Investigating the association between allergen-specific immunoglobulin E, cancer risk and survival. *Oncoimmunology*. 2016;5(6):e1154250. doi: 10.1080/2162402X.2016.1154250
- 149.** Halling-Overgaard AS, Ravnborg N, Silverberg JI, et al. Atopic dermatitis and cancer in solid organs: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(2):e81–e82. doi: 10.1111/jdv.15230
- 150.** Merrill RM, Isakson RT, Beck RE. The association between allergies and cancer: what is currently known? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(2):102–116; quiz 117–9, 150. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60632-1
- 151.** Bosetti C, Talamini R, Franceschi S, et al. Allergy and the risk of selected digestive and laryngeal neoplasms. *Eur J Cancer Prev*. 2004;13(3):173–176. doi: 10.1097/01.cej.0000130016.85687.cf
- 152.** Fereidouni M, Ferns GA, Bahrami A. Current status and perspectives regarding the association between allergic disorders and cancer. *IUBMB Life*. 2020;72(7):1322–1339. doi: 10.1002/iub.2285
- 153.** Vesterinen E, Pukkala E, Timonen T, Aromaa A. Cancer incidence among 78,000 asthmatic patients. *Int J Epidemiol*. 1993;22(6):976–982. doi: 10.1093/ije/22.6.976
- 154.** Amirian ES, Marquez-Do D, Bondy ML, Scheurer ME. Antihistamine use and immunoglobulin E levels in glioma risk and prognosis. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(6):908–912. doi: 10.1016/j.canep.2013.08.004
- 155.** McCarthy BJ, Rankin K, Il'yasova D, et al. Assessment of type of allergy and antihistamine use in the development of glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(2):370–378. doi: 10.1158/1055-9965
- 156.** Linos E, Raine T, Alonso A, Michaud D. Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(20):1544–1550. doi: 10.1093/jnci/djm170
- 157.** Fritz I, Wagner P, Olsson H. Improved survival in several cancers with use of H₁-antihistamines desloratadine and loratadine. *Transl Oncol*. 2021;14(4):101029. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101029
- 158.** Van Hemelrijck M, Garmo H, Binda E, et al. Immunoglobulin E and cancer: a meta-analysis and a large Swedish cohort study. *Cancer Causes Control*. 2010;21(10):1657–1667. doi: 10.1007/s10552-010-9594-6
- 159.** Calboli FC, Cox DG, Buring JE, et al. Prediagnostic plasma IgE levels and risk of adult glioma in four prospective cohort studies. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(21):1588–1595. doi: 10.1093/jnci/djr361
- 160.** Wiemels JL, Wiencke JK, Patoka J, et al. Reduced immunoglobulin E and allergy among adults with glioma compared with controls. *Cancer Res*. 2004;64(22):8468–8473. doi: 10.1158/0008-5472
- 161.** Nieters A, Łuczyńska A, Becker S, et al. Prediagnostic immunoglobulin E levels and risk of chronic lymphocytic leukemia, other lymphomas and multiple myeloma—results of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Carcinogenesis*. 2014;35(12):2716–2722. doi: 10.1093/carcin/bgu188
- 162.** Ferastraoararu D, Bax HJ, Bergmann C, et al. AllergoOncology: ultra-low IgE, a potential novel biomarker in cancer—a Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Clin Transl Allergy*. 2020;10:32. doi: 10.1186/s13601-020-00335-w
- 163.** Jensen-Jarolim E, Achatz G, Turner MC, et al. AllergoOncology: the role of IgE-mediated allergy in cancer. *Allergy*. 2008;63(10):1255–1266. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01768.x
- 164.** Singer J, Achatz-Straussberger G, Bentley-Lukschal A, et al. AllergoOncology: High innate IgE levels are decisive for the survival of cancer-bearing mice. *World Allergy Organ J*. 2019;12(7):100044. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100044
- 165.** Fu SL, Pierre J, Smith-Norowitz TA, et al. Immunoglobulin E antibodies from pancreatic cancer patients mediate antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against pancreatic cancer cells. *Clin Exp Immunol*. 2008;153(3):401–409. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03726.x
- 166.** Daniels TR, Leuchter RK, Quintero R, et al. Targeting HER2/neu with a fully human IgE to harness the allergic reaction against cancer cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2012;61(7):991–1003. doi: 10.1007/s00262-011-1150-z
- 167.** Karagiannis P, Singer J, Hunt J, et al. Characterisation of an engineered trastuzumab IgE antibody and effector cell mechanisms targeting HER2/neu-positive tumour cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2009;58(6):915–930. doi: 10.1007/s00262-008-0607-1
- 168.** Spillner E, Plum M, Blank S, et al. Recombinant IgE antibody engineering to target EGFR. *Cancer Immunol Immunother*. 2012;61(9):1565–1573. doi: 10.1007/s00262-012-1287-4
- 169.** Chauhan J, McCraw AJ, Nakamura M, et al. IgE Antibodies against Cancer: Efficacy and Safety. *Antibodies (Basel)*. 2020;9(4):55. doi: 10.3390/antib9040055
- 170.** Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):983–989.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.033
- 171.** Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):560–567.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.007
- 172.** Johnston A, Smith C, Zheng C, et al. Influence of prolonged treatment with omalizumab on the development of solid epithelial cancer in patients with atopic asthma and chronic idiopathic urticaria: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(10):1291–1305. doi: 10.1111/cea.13457

- 173.** Mota D, Rama TA, Severo M, Moreira A. Potential cancer risk with omalizumab? A disproportionality analysis of the WHO's VigiBase pharmacovigilance database. *Allergy*. 2021;76(10):3209–3211. doi: 10.1111/all.15008
- 174.** Schiavoni G, Gabriele L, Mattei F. The tumor microenvironment: a pitch for multiple players. *Front Oncol*. 2013;3:90. doi: 10.3389/fonc.2013.00090
- 175.** Lyons DO, Pullen NA. Beyond IgE: Alternative Mast Cell Activation Across Different Disease States. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1498. doi: 10.3390/ijms21041498
- 176.** Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell*. 2012;21(3):309–322. doi: 10.1016/j.ccr.2012.02.022
- 177.** Rajput AB, Turbin DA, Cheang MC, et al. Stromal mast cells in invasive breast cancer are a marker of favourable prognosis: a study of 4,444 cases. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107(2):249–257. doi: 10.1007/s10549-007-9546-3
- 178.** Benyon RC, Bissonnette EY, Befus AD. Tumor necrosis factor- α dependent cytotoxicity of human skin mast cells is enhanced by anti-IgE antibodies. *J Immunol*. 1991;147(7):2253–2258.
- 179.** Dimitriadou V, Koutsilieris M. Mast cell-tumor cell interactions: for or against tumour growth and metastasis? *Anticancer Res*. 1997;17(3A):1541–1549.
- 180.** Mehdawi L, Osman J, Topi G, Sjölander A. High tumor mast cell density is associated with longer survival of colon cancer patients. *Acta Oncol*. 2016;55(12):1434–1442. doi: 10.1080/0284186X.2016.1198493
- 181.** Johansson A, Rudolfsson S, Hammarsten P, et al. Mast cells are novel independent prognostic markers in prostate cancer and represent a target for therapy. *Am J Pathol*. 2010;177(2):1031–1041. doi: 10.2353/ajpath.2010.100070
- 182.** Siiskonen H, Poukka M, Bykachev A, et al. Low numbers of tryptase+ and chymase+ mast cells associated with reduced survival and advanced tumor stage in melanoma. *Melanoma Res*. 2015;25(6):479–485. doi: 10.1097/CMR.0000000000000192
- 183.** Pittoni P, Tripodo C, Piconese S, et al. Mast cell targeting hampers prostate adenocarcinoma development but promotes the occurrence of highly malignant neuroendocrine cancers. *Cancer Res*. 2011;71(18):5987–5997. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1637
- 184.** Pittoni P, Colombo MP. The dark side of mast cell-targeted therapy in prostate cancer. *Cancer Res*. 2012;72(4):831–835. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3110
- 185.** Carlini MJ, Dalurzo MC, Lastiri JM, et al. Mast cell phenotypes and microvessels in non-small cell lung cancer and its prognostic significance. *Hum Pathol*. 2010;41(5):697–705. doi: 10.1016/j.humpath.2009.04.029
- 186.** Grimbaldston MA, Pearce AL, Robertson BO, et al. Association between melanoma and dermal mast cell prevalence in sun-unexposed skin. *Br J Dermatol*. 2004;150(5):895–903. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05966.x
- 187.** Grujic M, Paivandy A, Gustafson AM, et al. The combined action of mast cell chymase, tryptase and carboxypeptidase A3 protects against melanoma colonization of the lung. *Oncotarget*. 2017;8(15):25066–25079. doi: 10.18632/oncotarget.15339
- 188.** Caruso RA, Fedele F, Zuccalà V, et al. Mast cell and eosinophil interaction in gastric carcinomas: ultrastructural observations. *Anticancer Res*. 2007;27(1A):391–394.
- 189.** Da Silva EZ, Jamur MC, Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J Histochem Cytochem*. 2014;62(10):698–738. doi: 10.1369/0022155414545334
- 190.** Dyduch G, Kaczmarczyk K, Okoń K. Mast cells and cancer: enemies or allies? *Pol J Pathol*. 2012;63(1):1–7.
- 191.** Poncin A, Onesti CE, Josse C, et al. Immunity and Breast Cancer: Focus on Eosinophils. *Biomedicine*. 2021;9(9):1087. doi: 10.3390/biomedicine9091087
- 192.** Mattei F, Andreone S, Marone G, et al. Eosinophils in the tumor microenvironment. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1273:1–28. doi: 10.1007/978-3-030-49270-0_1
- 193.** Caruso RA, Branca G, Fedele F, et al. Eosinophil-Specific granules in tumor cell cytoplasm: unusual ultrastructural findings in a case of diffuse-type gastric carcinoma. *Ultrastruct Pathol*. 2015;39(4):226–230. doi: 10.3109/01913123.2014.991886
- 194.** Grisaru-Tal S, Itan M, Klion AD, Munitz A. A new dawn for eosinophils in the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(10):594–607. doi: 10.1038/s41568-020-0283-9
- 195.** Kanda A, Yasutaka Y, Van Bui D, et al. Multiple biological aspects of eosinophils in host defense, eosinophil-associated diseases, immunoregulation, and homeostasis: is their role beneficial, detrimental, regulator, or bystander? *Biol Pharm Bull*. 2020;43(1):20–30. doi: 10.1248/bpb.b19-00892
- 196.** Iwasaki K, Torisu M, Fujimura T. Malignant tumor and eosinophils. I. Prognostic significance in gastric cancer. *Cancer*. 1986;58(6):1321–1327. doi: 10.1002/1097-0142(19860915)58:6<1321::aid-cnrc2820580623>3.0.co;2-o
- 197.** Jong EC, Klebanoff SJ. Eosinophil-mediated mammalian tumor cell cytotoxicity: role of the peroxidase system. *J Immunol*. 1980;124(4):1949–1953.
- 198.** Reichman H, Itan M, Rozenberg P, et al. Activated eosinophils exert antitumorigenic activities in colorectal cancer. *Cancer Immunol Res*. 2019;7(3):388–400. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0494
- 199.** Tanizaki J, Haratani K, Hayashi H, et al. Peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome in non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab. *J Thorac Oncol*. 2018;13(1):97–105. doi: 10.1016/j.jtho.2017.10.030
- 200.** Dorta RG, Landman G, Kowalski LP, et al. Tumour-associated tissue eosinophilia as a prognostic factor in oral squamous cell carcinomas. *Histopathology*. 2002;41(2):152–157. doi: 10.1046/j.1365-2559.2002.01437.x
- 201.** da Silva JM, Queiroz-Junior CM, Batista AC, et al. Eosinophil depletion protects mice from tongue squamous cell carcinoma induced by 4-nitroquinoline-1-oxide. *Histol Histopathol*. 2014;29(3):387–396. doi: 10.14670/HH-29.387
- 202.** Chouliaras K, Tokumaru Y, Asaoka M, et al. Prevalence and clinical relevance of tumor-associated tissue eosinophilia (TATE) in breast cancer. *Surgery*. 2021;169(5):1234–1239. doi: 10.1016/j.surg.2020.07.052
- 203.** Buder-Bakhaya K, Hassel JC. Biomarkers for clinical benefit of immune checkpoint inhibitor treatment—a review from the melanoma perspective and beyond. *Front Immunol*. 2018;9:1474. doi: 10.3389/fimmu.2018.01474
- 204.** Gebhardt C, Sevko A, Jiang H, et al. Myeloid cells and related chronic inflammatory factors as novel predictive markers in melanoma treatment with ipilimumab. *Clin Cancer Res*. 2015;21(24):5453–5459. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0676
- 205.** Martens A, Wistuba-Hamprecht K, Geukes Foppen M, et al. Baseline peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome of advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Clin Cancer Res*. 2016;22(12):2908–2918. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2412

- 206.** Weide B, Martens A, Hassel JC, et al. Baseline biomarkers for outcome of melanoma patients treated with pembrolizumab. *Clin Cancer Res.* 2016;22(22):5487–5496. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0127
- 207.** Moreira A, Leisgang W, Schuler G, Heinzerling L. Eosinophilic count as a biomarker for prognosis of melanoma patients and its importance in the response to immunotherapy. *Immunotherapy.* 2017;9(2):115–121. doi: 10.2217/imt-2016-0138
- 208.** Grisaru-Tal S, Dulberg S, Beck L, et al. Metastasis-Entrained eosinophils enhance lymphocyte-mediated antitumor immunity. *Cancer Res.* 2021;81(21):5555–5571. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-0839
- 209.** Van Driel WJ, Hogendoorn PC, Jansen FW, et al. Tumor-associated eosinophilic infiltrate of cervical cancer is indicative for a less effective immune response. *Hum Pathol.* 1996;27(9):904–911. doi: 10.1016/s0046-8177(96)90216-6
- 210.** Xie F, Liu LB, Shang WQ, et al. The infiltration and functional regulation of eosinophils induced by TSLP promote the proliferation of cervical cancer cell. *Cancer Lett.* 2015;364(2):106–117. doi: 10.1016/j.canlet.2015.04.029
- 211.** Tan LD, Schaeffer B, Alismail A. Parasitic (Helminthic) infection while on asthma biologic treatment: not everything is what it seems. *J Asthma Allergy.* 2019;12:415–420. doi: 10.2147/JAA.S223402
- 212.** Oda Y, Takahashi C, Harada S, et al. Discovery of anti-inflammatory physiological peptides that promote tissue repair by reinforcing epithelial barrier formation. *Sci Adv.* 2021;7(47):eabj6895. doi: 10.1126/sciadv.abj6895

ОБ АВТОРАХ

* Гущин Игорь Сергеевич,

д.м.н., профессор, член-корр. РАН;
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: <http://orcid.com/0000-0002-4465-6509>;
eLibrary SPIN: 1905-4758; e-mail: igushchin@yandex.ru

Хаитов Рахим Мусаевич,

д.м.н., профессор, академик РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2397-5172>;
eLibrary SPIN: 4004-6561; e-mail: rkhaitov@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Igor S. Gushchin**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Corresponding member of 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

Rakhim M. Khaitov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Academician of Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2397-5172>;
eLibrary SPIN: 4004-6561; e-mail: rkhaitov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1508>

К вопросу об обоснованности эпидемиологических данных относительно атопического дерматита

Д.Ш. Мачарадзе

Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Атопический дерматит — гетерогенное заболевание. Его развитие связано с определёнными генами, особенностями иммунных механизмов, нарушением функции кожного барьера и влиянием многих факторов окружающей среды. Как показывают последние исследования, клинические симптомы атопического дерматита зависят от возраста пациента, тяжести течения, ответа на терапию и вовлечённых молекулярных механизмов (эндотипы атопического дерматита). Выявлены также особенности атопического дерматита в зависимости от расы и/или этнической принадлежности больных. Кроме этого, при постановке диагноза атопического дерматита следует учитывать фенотип и эндотип заболевания.

Атопический дерматит диагностируют клинически, на основе данных анамнеза заболевания и осмотра врача. Из-за изменчивости клинических проявлений, поражения кожи и волнообразного течения ещё сложнее правильно диагностировать заболевание в популяционных исследованиях. Даже если результаты получены на тщательно отобранных группах в специализированных клиниках и в перекрёстных исследованиях, они могут быть подвержены систематической ошибке и ограниченной обобщаемости.

Все вышесказанное сильно влияет на эпидемиологические данные относительно атопического дерматита. Сегодня показатели распространённости заболевания во всём мире существенно различаются. На эпидемиологические данные влияют в первую очередь такие факторы, как отсутствие единого подхода к определению, дизайну и методам исследований, кодам заболевания, диагностике и т.д. Кроме того, важно, насколько точно поставлен диагноз и какова степень тяжести атопического дерматита. Записи в электронных картах, включая выписанные рецепты, также не способствуют достаточно точной идентификации таких пациентов. Необходимо уточнять клинический диагноз атопического дерматита и коды заболеваний, в том числе ошибочно диагностируемых как атопический дерматит, что в целом напрямую влияет на эпидемиологические данные.

Таким образом, эпидемиология атопического дерматита недостаточно изучена и требует единого подхода. Чтобы полностью понять истинную распространённость данного заболевания, необходимы дальнейшие исследования, а также обновление классификации аллергических заболеваний.

Ключевые слова: атопический дерматит; распространённость; дети; взрослые.

Как цитировать

Мачарадзе Д.Ш. К вопросу об обоснованности эпидемиологических данных относительно атопического дерматита // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 1. С. 43–52. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1508>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1508>

On the question of the validity of epidemiological data regarding atopic dermatitis

Dali Sh. Macharadze

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a heterogeneous disease. Its development is associated with certain genes, features of immune mechanisms, dysfunction of the skin barrier, and the influence of several environmental factors. As recent studies show, clinical symptoms depend on the age of the patient, disease severity, response to therapy, and molecular mechanisms involved (endotypes of atopic dermatitis). The features of atopic dermatitis were revealed depending on the race and/or ethnicity of the patients. In addition, the phenotype and endotype of the disease should be taken into account when making a diagnosis of atopic dermatitis.

Atopic dermatitis is diagnosed clinically, based on the data of the anamnesis of the disease and a doctor's examination. Due to the variability of clinical manifestations, skin lesions and wave-like course, it is even more difficult to correctly diagnose the disease in population studies. Even if the results are obtained on carefully selected groups in specialized clinics and in cross-sectional studies, they may be subject to systematic error and limited generalizability.

All of the aforementioned strongly influence the epidemiological data regarding atopic dermatitis. Today, the prevalence rates of atopic dermatitis vary widely around the world. Epidemiological data are primarily affected by such factors as the lack of a unified approach to the definition of atopic dermatitis, design and methods of studies, disease codes, and diagnosis. In addition, it is important how accurately the diagnosis is made and what the severity of atopic dermatitis is. Entries in electronic records, including written prescriptions, also do not contribute to a sufficiently accurate identification of such patients. It is necessary to clarify the clinical diagnosis of atopic dermatitis and disease codes, including those misdiagnosed as atopic dermatitis, which directly affects the epidemiological data on atopic dermatitis in general.

Thus, the epidemiology of atopic dermatitis is insufficiently studied and requires a unified approach. To fully understand the true prevalence of this disease, further research is needed, as well as updating the classification of allergic diseases.

Keywords: atopic dermatitis; prevalence; children; adults.

To cite this article

Macharadze DSh. On the question of the validity of epidemiological data regarding atopic dermatitis. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(1):43–52.
DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1508>

ОБОСНОВАНИЕ

Атопический дерматит (АтД), или атопическая экзема, — мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1]. В США 43% случаев посещений дерматологов детьми в возрасте 0–18 лет за период с 1997 по 2004 г. (это около 7,4 млн визитов к врачу) приходилось на АтД [2]. В Великобритании за 7 лет (2007–2014 гг.) количество ежегодных консультаций таких больных увеличилось на 10,5% [3]. АтД поражает детей и взрослых, мужчин и женщин всех рас и часто встречается в семьях с другими атопическими заболеваниями (бронхиальная астма и/или аллергический ринит) [4].

При описании эпидемиологии АтД существует много причин, которые ставят под сомнение достоверность результатов таких исследований. Прежде всего, это отсутствие точного определения и лабораторных маркеров заболевания, а также существенные различия в диагностических критериях, используемых для выявления больных АтД [5–9].

Поскольку АтД — гетерогенное заболевание с эпизодами ремиссии, риск неправильной интерпретации самого диагноза довольно высок в общей врачебной практике. Как известно, АтД диагностируют клинически, на основе данных анамнеза заболевания и осмотра врача. Из-за изменчивости клинических проявлений, поражения кожи и волнообразного течения ещё сложнее правильно диагностировать АтД в популяционных исследованиях. Даже если результаты получены на тщательно отобранных группах в специализированных клиниках и в перекрёстных исследованиях, они могут быть подвержены систематической ошибке и ограниченной обобщаемости [10, 11].

Анализ эпидемиологических исследований по АтД показывает, что чаще всего для этих целей были использованы случаи диагнозов АтД, установленных врачом, сообщения самих пациентов (по опросу), а также критерии ISAAC [3, 6, 8–11].

В этом обзоре мы обсуждаем проблемы, связанные с проведением эпидемиологических исследований по АтД, и факторы, влияющие на его истинную распространённость.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

На статистические данные влияют многие факторы: например, особенности течения и диагностирования АтД у младенцев; частота обращаемости взрослых больных к врачам-специалистам; сроки заболеваемости у пациентов разных возрастных групп и т.п. В случаях, когда АтД протекает

в лёгкой форме или носит транзиторный характер, его могут вообще не диагностировать. Значительные колебания в распространённости заболевания объясняются главным образом неоднородностью когорты пациентов, различиями между дизайнами исследования, установленным клиническим диагнозом АтД и даже региональными особенностями [8]. В последнее время стало известно о морфологических различиях АтД в зависимости от возрастных групп, этнической принадлежности, типов кожи и т.п. [1, 5, 8, 12].

Кроме того, как признают эксперты, необходимо обновление классификации аллергических заболеваний, которые не кодируются надлежащим образом в МКБ-10. После появления первой классификации S.G. Johansson и соавт. [12] в 2003 году в научной литературе не раз обсуждались непоследовательность использования терминологии при аллергических заболеваниях и необходимость обязательного совершенствования данной системы [13–15]. Об этом свидетельствует, в частности, большое разнообразие кодов МКБ-10, используемых для отчётности (например, АтД классифицируется как кожное заболевание, бронхиальная астма — как заболевание лёгких; отдельных классификационных кодов для пищевой аллергии не существует) [15]. Чтобы уменьшить вероятность ошибочной классификации (в том числе АтД), для устранения этих пробелов Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) внесла изменения и дополнения в МКБ-10 уже в 2021 г. (новая редакция МКБ-11 запланирована на 2022 год).

Разумеется, во всех эпидемиологических исследованиях важно оценить прежде всего достоверность самого диагноза заболевания. В целом диагноз АтД, поставленный опытным аллергологом или дерматологом на основании клинической картины, является наиболее предпочтительным, пациентам следует пройти лишь личное обследование у специалистов. Однако использование клинического диагноза в качестве золотого стандарта также является предметом обсуждения. Проблема частично может быть решена с помощью группы экспертов, которые могут предложить более надёжные критерии диагностики АтД, используемых кодов заболевания [7].

Первые диагностические критерии АтД были предложены в 1980 г. J.M. Hanifin и G. Rajka для проведения главным образом популяционных исследований [15].

С целью их уточнений в 1997 г. в Великобритании были разработаны диагностические критерии для клинических и эпидемиологических исследований по АтД (UK Working Party) [16]. Они включают зуд кожи (обязательный критерий) и 3 или более других признаков: высыпания в локтевых/подколенных сгибах (у детей до 18 мес — щёки и разгибательные поверхности); наличие в анамнезе бронхиальной астмы или аллергического ринита; сухость кожи, особенно в течение последнего года; появление сыпи в возрасте до 2 лет (у детей старше 4 лет). Предложенные критерии могут быть использованы для подтверждения врачебного диагноза и проведения исследований. Однако даже спустя 20 лет после принятия этих диагностических критериев анализ многочисленных

исследований, проведённых в самой Великобритании, выявил достаточно много неточностей [6, 17, 18].

Одной из важных причин неоднородности сообщаемых в литературе данных стали различия в правильном кодировании АгД. Действительно, достоверность полученных показателей сильно зависит от правильной классификации заболевания — типа и количества кодов, применяемых врачом для выявления даже относительно небольшой доли пациентов с АгД [8, 17]. Именно из-за противоречивых классификационных критериев сообщения о распространённости АгД широко варьируют по данным различных исследований.

В клинической практике наиболее употребляемыми являются следующие коды: L20.8 Другие атопические дерматиты; L20.9 Атопический дерматит неуточнённый; L23 Контактный дерматит; L27.2 Симптоматика, появившаяся из-за употребления еды; L23.9 Аллергический дерматит, причины которого не установлены; L23.6 Болезнь, возникшая из-за контакта кожи с пищевыми продуктами; L23.5 Аллергический дерматит, спровоцированный химическими составами (цементом, резиной, пластиком, инсектицидами). В то же время «объединение» различных форм заболевания (АгД, экземы) приводит к завышению показателей его распространённости. Например, использование в базе данных первичной медицинской помощи в Великобритании пяти кодов заболеваний, связанных с АгД (M111.00 Атопический дерматит/экзема, M1120.0 Детская экзема, M113.00 Экзема сгибов, M11400 Аллергическая экзема; M12z100 Экзема), по сравнению только с одним кодом «атопический дерматит/экзема», привело к увеличению медианного значения распространённости АгД с 4,3 до 11,5% [19]. В исследовании D. Hsu и соавт. [20], проведённом в США, также было выявлено плохое совпадение кодов АгД (МКБ-9) с критериями J.M. Hanifin и G. Rajka и UK Working Party, возможно, из-за отсутствия записи конкретных диагностических признаков в медицинской карте таких пациентов: лишь 42% из них имели окончательный диагноз АгД после просмотра карты. Использование более ограниченных кодовых наборов и распределение случаев АгД только по кодам лечения также дают приблизительную оценку, что вряд ли поможет правильно идентифицировать таких пациентов и приведёт к недооценке истинной распространённости заболевания [21].

В других исследованиях авторы анализировали данные по выписанным рецептам, традиционно назначаемым при АгД, и также обнаружили низкую дискриминационную способность такого подхода для выявления больных АгД в Нидерландах и Швеции [22, 23]. Между тем оценка двух указанных в электронных медицинских картах кодов одновременно — диагностических и выписанных рецептов — поможет более точно идентифицировать таких пациентов. Так, по данным K. Abuabaga и соавт. [19], учёт одного диагностического кода и по крайней мере двух кодов лечения и выписанных рецептов имел положительную прогностическую ценность при выявлении АгД и составил 90% (95% ДИ 80–91) у детей и 82% (95% ДИ 73–89) у взрослых.

Однако, по заключению M. Dizon и соавт. [7], проблемы остаются, и даже такой алгоритм выявления случаев АгД может привести к занижению статистических сведений. Автор провёл систематический обзор 59 исследований, посвящённых анализу данных диагностических кодов и выписанных рецептов: только в двух исследованиях описывалась валидизация методов; ни в одном не сообщалось о степени тяжести АгД, а оценочная распространённость АгД варьировала от 0,18 до 38,33% (медиана 4,91%) [7].

Несмотря на предпринятые усилия, диапазон частоты встречаемости диагноза АгД среди пациентов Великобритании на основе используемых алгоритмов кодирования составил от 0 до 38% [5, 7, 24, 25].

Ещё в 2010 г. в ответ на отсутствие стандартизации и валидизации методов, используемых для оценки рандомизированных клинических исследований, была основана Международная инициатива по согласованию результатов лечения экземы (Harmonising Outcome Measures for Eczema, HOME) [26]. В дальнейшем появилось несколько соглашений экспертов, рекомендовавших для клинических исследований использовать, в частности, индекс площади и тяжести экземы (EASI) и так называемую шкалу симптомов, сообщаемых самими пациентами (Patient-Oriented Eczema Measure, POEM) [27, 28]. Эксперты согласились, что зуд, нарушение сна, сухость, покраснение/воспаление кожи являются наиболее важными симптомами заболевания, и шкалу их оценки следует использовать для уточнения степени тяжести и контроля над течением АгД [27]. В последнем документе (HOME VII, 2019), опубликованном в 2021 г., содержатся консенсусные решения, которые включают 4 важных инструмента: (1) Признаки, о которых сообщает клиницист; (2) Симптомы, о которых сообщает пациент; (3) Оценка качества жизни пациента; (4) Достижение долгосрочного контроля над течением АгД [29]. Именно такой подход в значительной степени позволит проводить сравнение различных исследований и объединять их в метаанализ, считают эксперты.

К сожалению, при изучении АгД валидационные исследования не получили широкого применения, хотя именно они являются на сегодня высокоприоритетными, обеспечивают точную идентификацию пациентов и позволяют использовать всё более доступные и надёжные источники электронных медицинских карт.

Другим важным подходом для статистического анализа должна быть валидизация оценки степени тяжести заболевания в медицинской карте пациента, а также данных о лечении и/или частоты посещений врача. Хотя в литературе мало сведений о тяжёлой форме АгД, предположительно, таковых около 7% детей и 11% взрослых [1–5].

В публикациях с использованием критериев ISAAC сообщалось о более высокой распространённости АгД, чем в исследованиях, в которых диагноз был установлен врачом [8–10, 30, 31]. Чувствительность опросника, когда сами респонденты сообщают об АгД, по сравнению с подтверждённым во время визита к врачу диагнозом, напротив, была низкой и составила только 43% [32].

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПРОТОКОЛУ ISAAC

В современных эпидемиологических исследованиях широко используют критерии Международного общества астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC), которые были проверены в различных условиях, начиная с первой публикации документа в 1995 г. [10].

Полученные данные подтверждают адекватность этих критериев для оценки распространённости в популяции, хотя в странах с низкой распространённостью АтД они менее информативны, чем в странах с высоким уровнем [30, 31].

Исследование ISAAC представляет собой анкетирование (видеоопросник или письменный) детей в возрасте 6–7 и 13–14 лет по симптомам АтД, бронхиальной астмы, поллиноза, аллергического ринита, а также появлению респираторных симптомов (кашля, свистящего дыхания) при физической нагрузке и наличию ночного кашля [10]. Проект ISAAC состоит из трёх фаз: фаза I исследует распространённость atopических заболеваний по результатам положительных ответов на заданные вопросы; во II фазе у больных с подозрением на аллергию проводят объективное тестирование для уточнения диагноза заболевания; фаза III повторяет фазу I спустя несколько лет (5 и более). В различных исследованиях подтверждены высокая специфичность (81%) и высокая чувствительность (85%) протокола ISAAC [8, 10, 30–36].

Впервые результаты ISAAC были обобщены в 1999 г. и включали анкетирование 256 410 детей в возрасте 6–7 лет и 458 623 подростков из 56 стран мира [34]. Анализ полученных данных показал широкую вариабельность в распространённости АтД в мире (более чем в 20 раз): от >1,1% в Иране до >16% в Японии и Швеции среди детей в возрасте 6–7 лет; от <1% в Албании до >17% в Нигерии среди подростков 13–14 лет.

Через 10 лет (2009 г.) повторное исследование ISAAC подтвердило повышение уровня распространённости АтД (экземы) у детей в возрасте 6–7 лет (от 0,9 до 22,5%) и подростков (от 0,2 до 24,6%) [35]. По данным ISAAC Phase III, общая распространённость среди детей в возрасте 6–7 лет составила 7,9%, а в возрастной группе 13–14 лет — 7,3% [36].

Результаты этих исследований почти сопоставимы с данными ISAAC от 2018 г., согласно которым распространённость АтД варьировала от 2,0 до 22,3% среди детей 6–7 лет и от 1,8 до 19,0% у подростков 13–14 лет, тогда как у взрослых она составляла от 2,1 до 8,1% [37].

В России первые результаты исследования в рамках программы ISAAC были изучены только в одной группе детей (13–14 лет) в 1993–1994 гг. в ГНЦ «Институт иммунологии» под руководством проф. Л.В. Лусс [38]. Исследование показало, что 6,17% подростков, проживающих в Московском регионе, имели симптомы АтД.

Как известно, сравнительные эпидемиологические исследования, проводимые по одной методологии в одном

и том же регионе, позволяют наиболее точно оценить изменения в распространённости заболеваний. В таких случаях сопоставление данных I и III фаз ISAAC имеет исключительное значение для уточнения ответа на вопрос, растёт ли заболеваемость аллергией. В 1997 г. стандартный протокол ISAAC нами был использован для двух возрастных групп детей (школьников в возрасте 6–7 лет и подростков 13–14 лет), которые проходили плановую диспансеризацию в одной из детских поликлиник Северо-Восточного административного округа г. Москвы [39]. При сравнении результатов I фазы (1997–1998 гг.; $n=604$) и III фазы (2002–2003 гг.; $n=1436$) по программе ISAAC мы не выявили тенденции к повышению распространённости АтД среди школьников Москвы (4,9 и 4,1% соответственно) [40].

ОБЩИЕ ДАННЫЕ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

По данным ВОЗ, в 2010 г. АтД страдали не менее 230 млн человек во всём мире [41]. В течение последних десятилетий общая распространённость АтД увеличилась в 2–3 раза даже между генетически схожими популяциями, и составляет в Европе и США среди детей примерно 20%, а среди взрослых — от 7 до 14% [8, 37, 41]. Вызывают интерес сообщения о распространённости АтД по этническому признаку: исследования, проведённые в США и странах Карибского региона, показывают более высокую распространённость среди афроамериканцев (около 17%), чем среди белых (11%) [2, 8, 42]. В целом АтД в мире чаще встречается у лиц азиатского, африканского или афроамериканского происхождения.

В России в структуре аллергодерматозов у взрослых наиболее часто выявляли крапивницу (15,3%) и АтД (11,7%) [43]. Обострение АтД (как и бронхиальной астмы и персистирующего аллергического ринита) чаще обычного отмечалось осенью. В 2018 г. в РФ, по данным федерального статистического наблюдения, заболеваемость АтД составила 188,2 случая на 100 000 населения, а распространённость — 426,3, среди детей в возрасте 13–14 лет — 774,4 и 1589,4, 15–17 лет — 374,1 (почти в 2 раза меньше) и 1134,0 соответственно [44].

В 2020 г. S. Bylund и соавт. [8] опубликовали метаанализ 378 перекрёстных исследований по эпидемиологии АтД за период с 1958 по 2017 г., который включал когорту из нескольких миллионов больных со всех континентов. В этом обзоре авторы сообщают о таких эпидемиологических критериях, как точечная распространённость АтД, распространённость за 1 год и в течение жизни у детей и взрослых. Такой подход авторы считают самым полезным и исчерпывающим, поскольку для АтД характерны волнообразное течение и сезонные изменения клинических проявлений, что может привести к неоднородности

полученных данных. Кроме того, знания врача и определение самого заболевания могут различаться в зависимости от континента, культуры и времени проведения исследования, что очень сильно затрудняет сравнение данных в различных географических регионах. Существенно отличались также размеры выборки в изученных исследованиях [8].

Применительно к использованным авторами терминам напомним, что *распространённость* — это процент лиц, страдающих заболеванием, расстройством или нарушениями в популяции; *точечная распространённость* — это процент популяции с расстройствами в определённый момент времени; *заболеваемость* — количество лиц, заболевших в течение определённого периода времени (обычно в течение года), выраженное в процентах от всей популяции.

Ниже приводим последние эпидемиологические данные со ссылкой на метаанализ S. Bylund и соавт. [8], согласно которым:

- в Европе и США в большинстве исследований сообщалось о росте заболеваемости и распространённости АтД в XXI веке по сравнению с XX веком, хотя другие исследования не обнаружили чёткого увеличения;
- точечная распространённость АтД среди детей колебалась от 0% в Нигерии до 18,2% в Турции; для взрослых она варьировала от 0,64–0,9% в Израиле до 9,7% в Дании в 2010 г.;
- распространённость симптомов АтД в течение 1 года у детей варьировала от 4,1 до 22,7%, а у взрослых — от 7,3 до 22,7%;
- распространённость АтД, диагностированного врачом, в течение года варьировала от 0,96 до 22,6% у детей в Азии, а среди взрослых — от 1,2% в Азии до 17,1% в Европе;
- распространённость симптомов АтД в течение жизни варьировала от 4,4 до 17,7% у детей 7–15 лет, а у взрослых — от 3,0 до 17,7%;
- распространённость АтД, диагностированного врачом, в течение жизни составляла от 4,7 до 20,2% у детей в возрасте 7–15 лет, а у взрослых — от 17,6 до 20,2%;
- распространённость по полу (по данным за 1958–2018 гг.): среди детей до 1 года АтД чаще встречался у мальчиков (35%) по сравнению с девочками (24%), а у школьников этот показатель составил 8,1 и 11,1% соответственно; распространённость АтД в течение 1 года и распространённость диагностированного врачом АтД в течение жизни была выше у женщин (диапазон от 0,6–24,3 до 1,0–35,5% соответственно), чем у мужчин (диапазон от 0,8–17,6 до 1,4–37,3% соответственно), в большинстве исследований; среди взрослых точечная распространённость составила 10,2% у женщин и 5,8% у мужчин; распространённость симптомов в течение 1 года у взрослых женщин составляла 13,1% (95% ДИ 12,4–13,8), а у мужчин — 10,8% (95% ДИ 2,4–13,8);
- распространённость АтД в зависимости от возраста больных (1958–2018 гг.) была стабильной во всех

возрастных группах и среди населения: не было различий в распространённости на разных континентах (например, она была высока как в Швеции, так и в Африке). Однако меньшая распространённость наблюдалась в Китае, Центральной Азии и Восточной Европе. По возрастным группам чёткой тенденции не было, однако самая высокая распространённость была характерна для детей (22,6%) [8].

Отдельно рассмотрим особенности течения АтД в различных возрастных группах. Известно, что АтД встречается в любом возрасте, однако в 60–80% случаев заболевание развивается у детей до одного года и в 90% — к пяти годам [8, 45]. Начавшись в младенчестве, АтД спонтанно разрешается более чем у 50% больных детей, однако сохраняется во взрослом возрасте при более тяжёлом течении заболевания [45]. К тому же имеет место значительная неоднородность в отношении сроков начала АтД у взрослых: часть из них могла иметь заболевание с младенчества или школьного возраста с сохранением в зрелом возрасте, тогда как у других АтД появился после подросткового возраста.

По последним данным, доля пациентов, у которых АтД появился во взрослом возрасте или с рецидивами после длительных бессимптомных интервалов, намного выше, чем считалось ранее [46]. Недавнее когортное исследование выявило персистирующую форму АтД у 50% больных, которым диагноз был поставлен ещё в школьном возрасте [47]. Другое крупномасштабное исследование сообщило о пожизненном сохранении заболевания у 40,7% взрослых [48]. Среди взрослых, проживающих в Дании и США, в течение последних 12 мес симптомы АтД имели 14,3 и 10,2% соответственно [49, 50].

Научные данные о распространённости АтД среди пожилых людей ограничены. Так, в Германии АтД встречался у 4% пациентов в возрасте 60–69 лет; в Польше — у 2% пожилого населения [51, 52]. В недавно опубликованном метаанализе 46 исследований оценивали частоту сохранения АтД во взрослом возрасте [53]. Установлено, что у 80% детей клинические проявления АтД исчезли к 8 годам и только у 5% сохранялись через 20 лет. Возможными причинами сохранения АтД в зрелом возрасте чаще всего были среднетяжёлая и тяжёлая формы заболевания, а также наличие его упорно персистирующего течения [53].

Наконец, следует отметить, что резкое увеличение распространённости АтД за последние 30 лет может быть связано с влиянием определённых факторов окружающей среды, что требует дальнейших исследований [51–56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеется большое количество факторов, потенциально влияющих на широкую вариабельность эпидемиологических результатов по АтД: знания врача, фенотипическая гетерогенность АтД, различия между дизайнами, когортами пациентов, разные методологии и т.д. Таким образом,

можно сделать вывод, что эпидемиология АТД ещё недостаточно изучена, требует единого подхода и необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять истинную распространённость данного заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад автора. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (автор внёс существенный

вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочёл и одобрил финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The author declare that she has no competing interests.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов»; Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов»; Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России» при участии Союза «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов». Клинические рекомендации. Атопический дерматит, 2020. Москва, 2020. 76 с.
2. Horii K.A., Simon S.D., Liu D.Y., Sharma V. Atopic dermatitis in children in the United States, 1997–2004: visit trends, patient and provider characteristics, and prescribing patterns // *Pediatrics*. 2007. Vol. 120, N 3. P. 527–534. doi: 10.1542/peds.2007-0289
3. Hobbs F.D., Bankhead C., Mukhtar T., et al. National Institute for Health Research School for Primary Care Research. Clinical workload in UK primary care: a retrospective analysis of 100 million consultations in England, 2007–2014 // *Lancet*. 2016. Vol. 387, N 10035. P. 2323–2330. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00620-6
4. Silverberg J.I., Gelfand J.M., Margolis D.J., et al. Health utility scores of atopic dermatitis in US Adults // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019. Vol. 7, N 4. P. 1246–1252. doi: 10.1016/j.jaip.2018.11.043
5. Brenninkmeijer E.E., Schram M.E., Leeflang M.M., et al. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review // *Br J Dermatol*. 2008. Vol. 158, N 4. P. 754–765. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08412
6. De Lusignan S., van Weel C. The use of routinely collected computer data for research in primary care: opportunities and challenges // *Fam Pract*. 2006. Vol. 23, N 2. P. 253–263. doi: 10.1093/fampra/cmi106
7. Dizon M., Yu A., Singh R., et al. Systematic review of atopic dermatitis disease definition in studies using routinely collected health data // *Br J Dermatol*. 2018. Vol. 178, N 6. P. 1280–1287. doi: 10.1111/bjd.16340
8. Bylund S., von 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
9. Kim J.P., Chao L.X., Simpson E.L., Silverberg J.I. Persistence of atopic dermatitis (AD): a systematic review and meta-analysis // *J Am Acad Dermatol*. 2016. Vol. 75, N 4. P. 681–687. doi: 10.1016/j.jaad.2016.05.028
10. Asher M.I., Keil U., Anderson H.R., et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods // *Eur Respir J*. 1995. Vol. 8, N 3. P. 483–491. doi: 10.1183/09031936.95.08030483
11. Deckert S., Kopkow C., Schmitt J. Nonallergic comorbidities of atopic eczema: an overview of systematic reviews // *Allergy*. 2014. Vol. 69, N 1. P. 37–45. doi: 10.1111/all.12246
12. Johansson S.G., Bieber T., Dahl R., et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003 // *J Allergy Clin Immunol*. 2004. Vol. 113, N 5. P. 832–836. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.59
13. Demoly P., Tanno L.K., Akdis C.A., et al. Global classification and coding of hypersensitivity diseases — an EAACI — WAO survey, strategic paper and review // *Allergy*. 2014. Vol. 69, N 5. P. 559–570. doi: 10.1111/all.12386
14. Kantor R., Thyssen J.P., Paller A.S., et al. Atopic dermatitis, atopic eczema, or eczema? A systematic review, meta-analysis, and recommendation for uniform use of ‘atopic dermatitis’ // *Allergy*. 2016. Vol. 71, N 10. P. 1480–1485. doi: 10.1111/all.12982
15. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1980. N 92. P. 44–47.
16. Williams H.C., Burney P.G., Hay R.J., et al. The U.K. working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis // *Br J Dermatol*. 1994. Vol. 131, N 3. P. 383–396. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994
17. De Lusignan S., Metsemakers J.F., Houwink P., et al. Routinely collected general practice data: goldmines for research? A report of the European Federation for Medical Informatics Primary Care Informatics Working Group (EFMI PCIWG) from MIE2006, Maastricht, the Netherlands // *Inform Prim Care*. 2006. Vol. 14, N 3. P. 203–209. doi: 10.14236/jhi.v14i3.632
18. De Lusignan S., Alexander H., Broderick C., et al. Patterns and trends in eczema management in UK primary care (2009–2018): A population-based cohort study // *Clin Exp Allergy*. 2021. Vol. 51, N 3. P. 483–494. doi: 10.1111/cea.13783
19. Abuabara K., Magyari A.M., Hoffstad O., et al. Development and validation of an algorithm to accurately identify atopic eczema patients in primary care electronic health records from the UK // *J Invest Dermatol*. 2017. Vol. 137, N 8. P. 1655–1662. doi: 10.1016/j.jid.2017.03.029
20. Hsu D., Dalal P., Sable K., et al. Validation of International Classification of Disease Ninth Revision codes for atopic dermatitis // *Allergy*. 2017. Vol. 72, N 7. P. 1091–1095. doi: 10.1111/all.13113
21. De Lusignan S., Alexander H., Broderick C., et al. Epidemiology and management of atopic dermatitis in England: an observational cohort study protocol // *BMJ Open*. 2020. Vol. 10, N 9. P. 037518. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037518

22. Mulder B., Groenhouf F., Kocabas L.I., et al. Identification of Dutch children diagnosed with atopic diseases using prescription data: a validation study // *Eur J Clin Pharmacol*. 2016. Vol. 72, N 1. P. 73–82. doi: 10.1007/s00228-015-1940-x
23. Örtqvist A.K., Lundholm C., Wettermark B., et al. Validation of asthma and eczema in population-based Swedish drug and patient registers // *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013. Vol. 22, N 8. P. 850–860. doi: 10.1002/pds.3465
24. Anandan C., Gupta R., Simpson C.R., et al. Epidemiology and disease burden from allergic disease in Scotland: analyses of national databases // *J R Soc Med*. 2009. Vol. 102, N 10. P. 431–442. doi: 10.1258/jrsm.2009.090027
25. Puneekar Y.S., Sheikh A. Establishing the incidence and prevalence of clinician-diagnosed allergic conditions in children and adolescents using routinely collected data from general practices // *Clin Exp Allergy*. 2009. Vol. 39, N 8. P. 1209–1216. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03248
26. Schmitt J., Williams H. HOME Development Group. Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME). Report from the First International Consensus Meeting (HOME 1), 24 July 2010, Munich, Germany // *Br J Dermatol*. 2010. Vol. 163, N 6. P. 1166–1168. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10054
27. Chalmers J.R., Schmitt J., Apfelbacher C., et al. Report from the third international consensus meeting to harmonise core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME) // *Br J Dermatol*. 2014. Vol. 171, N 6. P. 1318–1325. doi: 10.1111/bjd.13237
28. Spuls P.I., Gerbens L.A., Simpson E., et al. HOME initiative collaborators. Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), a core instrument to measure symptoms in clinical trials: a Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement // *Br J Dermatol*. 2017. Vol. 176, N 4. P. 979–984. doi: 10.1111/bjd.15179
29. Thomas K.S., Apfelbacher C.A., Chalmers J.R., et al. Recommended core outcome instruments for health-related quality of life, long-term control and itch intensity in atopic eczema trials: results of the HOME VII consensus meeting // *Br J Dermatol*. 2021. Vol. 185, N 1. P. 139–146. doi: 10.1111/bjd.19751
30. Flohr C., Weinmayr G., Weiland S.K., et al.; ISAAC Phase Two Study Group. How well do questionnaires perform compared with physical examination in detecting flexural eczema? Findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two // *Br J Dermatol*. 2009. Vol. 161, N 4. P. 846–853. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09261
31. Strina A., Barreto M.L., Cunha S., et al. Validation of epidemiological tools for eczema diagnosis in Brazilian children: the ISAAC's and UK Working Party's criteria // *BMC Dermatol*. 2019. Vol. 10. P. 11. doi: 10.1186/1471-5945-10-11
32. Boguniewicz M., Alexis A.F., Beck L.A., et al. Expert perspectives on management of moderate-to-severe atopic dermatitis: a multidisciplinary consensus addressing current and emerging therapies // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017. Vol. 5, N 6. P. 1519–1531. doi: 10.1016/j.jaip.2017.08.005
33. Ellwood P., Asher M.I., Beasley R., et al.; ISAAC Steering Committee. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods // *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005. Vol. 9, N 1. P. 10–16.
34. Williams H., Robertson C., Stewart A., et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood // *J Allergy Clin Immunol*. 1999. Vol. 103, N 1, Pt. 1. P. 125–138. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70536-1
35. Odhiambo J.A., Williams H.C., Clayton T.O., et al.; ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. Vol. 124, N 6. P. 1251–1258. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.009
36. Mallol J., Crane J., von Mutius E., et al.; ISAAC Phase Three Study Group. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis // *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013. Vol. 41, N 2. P. 73–85. doi: 10.1016/j.aller.2012.03.001
37. Barbarot S., Auziere S., Gadkari A. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 6. P. 1284–1293. doi: 10.1111/all.13401
38. Хаитов Р.М., Лусс Л.В., Арипова Т.У. Распространённость симптомов бронхиальной астмы, аллергического ринита и аллергодерматозов у детей по критериям ISAAC // *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 1998. № 9. С. 58–69.
39. Мачарадзе Д.Ш., Тарасова С.В. Распространенность симптомов астмы и атопии среди детей СВАО г. Москвы по критериям ISAAC и объективным данным // *Int J Immunorehabil*. 1998. № 10. С. 168–173.
40. Мачарадзе Д.Ш., Тарасова С.В. Динамика распространенности симптомов аллергических заболеваний по данным ISAAC (1997–2000 гг., Москва) // *Аллергология и иммунология*. 2002. № 3. С. 300–330.
41. Hay R.J., Johns N.E., Williams H.C., et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions // *J Invest Dermatol*. 2014. Vol. 134, N 6. P. 1527–1534. doi: 10.1038/jid.2013.446
42. Chiesa Fuxench Z.C., Block J.K., Boguniewicz M., et al. Atopic Dermatitis in America Study: a cross-sectional study examining the prevalence and disease burden of atopic dermatitis in the US adult population // *J Invest Dermatol*. 2019. Vol. 139, N 3. P. 583–590. doi: 10.1016/j.jid.2018.08.028
43. Ильина Н.И., Лусс Л.В., Назарова Е.В. Окружающая среда и аллергия // *Медицинский оппонент*. 2019. Т. 2, № 6. С. 12–17.
44. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Итоги 2018 года // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019. Т. 95, № 4. С. 8–23. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23
45. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors // *Ann Nutr Metab*. 2015. Vol. 66, Suppl. 1. P. S8–16. doi: 10.1159/000370220
46. Weidinger S., Beck L.A., Bieber T., et al. Atopic dermatitis // *Nat Rev Dis Primers*. 2018. Vol. 4, N 1. P. 1. doi: 10.1038/s41572-018-0001-z
47. Mortz C.G., Andersen K.E., Dellgren C., et al. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities // *Allergy*. 2015. Vol. 70, N 7. P. 836–845. doi: 10.1111/all.12619
48. Rönmark E.P., Ekerljung L., Lötvall J., et al. Eczema among adults: prevalence, risk factors and relation to airway diseases. Results from a large-scale population survey in Sweden // *Br J Dermatol*. 2012. Vol. 166, N 6. P. 1301–1308. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10904
49. Vinding G.R., Zarchi K., Ibler K.S., et al. Is adult atopic eczema more common than we think? A population-based study, in Danish adults // *Acta Dermato Venereologica*. 2014. Vol. 94, N 4. P. 480–482. doi: 10.2340/00015555-1761
50. Silverberg J.I., Hanifin J., Simpson E.L. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States // *J Inv Dermatol*. 2013. Vol. 133, N 7. P. 1752–1759. doi: 10.1038/jid.2013.19
51. Sacotte R., Silverberg J. Epidemiology of adult atopic dermatitis // *Clin Dermatol*. 2018. Vol. 36, N 5. P. 595–605. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.05.007

52. Williamson S., Merritt J., De Benedetto A. Atopic dermatitis in the elderly: a review of clinical and pathophysiological hallmarks // *Br J Dermatol.* 2020. Vol. 182, N 1. P. 47–54. doi: 10.1111/bjd.17896
 53. Kim J.P., Chao L.X., Simpson E.L., Silverberg J.I. Persistence of atopic dermatitis (AD): a systematic review and meta-analysis // *J Am Acad Dermatol.* 2016. Vol. 75, N 4. P. 681–687. doi: 10.1016/j.jaad.2016.05.028

54. Bieber T. Atopic dermatitis // *N Engl J Med.* 2008. Vol. 358, N 14. P. 1483–1494. doi: 10.1056/NEJMr074081
 55. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis // *Lancet.* 2016. Vol. 387, N 10023. P. 1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
 56. Apfelbacher C., Diepgen T., Schmitt J. Determinants of eczema: population-based cross-sectional study in Germany // *Allergy.* 2011. Vol. 66, N 2. P. 206–213. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02464

REFERENCES

1. All-Russian public organization “Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists”; All-Russian public organization “Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists”; All-Russian public Organization “Union of Pediatricians of Russia” with the participation of the Union “National Alliance of Dermatovenerologists and Cosmetologists”. Clinical recommendations. Atopic dermatitis, 2020. Moscow; 2020. 76 p.
 2. Horii KA, Simon SD, Liu DY, Sharma V. Atopic dermatitis in children in the United States, 1997–2004: visit trends, patient and provider characteristics, and prescribing patterns. *Pediatrics.* 2007;120(3):527–534. doi: 10.1542/peds.2007-0289
 3. Hobbs FD, Bankhead C, Mukhtar T, et al. National Institute for Health Research School for Primary Care Research. Clinical workload in UK primary care: a retrospective analysis of 100 million consultations in England, 2007–2014. *Lancet.* 2016;387(10035):2323–2330. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00620-6
 4. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, et al. Health utility scores of atopic dermatitis in US Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(4):1246–1252. doi: 10.1016/j.jaip.2018.11.043
 5. Breninkmeijer EE, Schram ME, Leeflang MM, et al. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2008;158(4):754–765. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08412
 6. De Lusignan S, van Weel C. The use of routinely collected computer data for research in primary care: opportunities and challenges. *Fam Pract.* 2006;23(2):253–263. doi: 10.1093/fampra/cmi106
 7. Dizon M, Yu A, Singh R, et al. Systematic review of atopic dermatitis disease definition in studies using routinely collected health data. *Br J Dermatol.* 2018;178(6):1280–1287. doi: 10.1111/bjd.16340
 8. Bylund S, von Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson A. Prevalence and Incidence of atopic dermatitis: a systematic review. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(12):adv00160. doi: 10.2340/00015555-3510
 9. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(4):681–687. doi: 10.1016/j.jaad.2016.05.028
 10. Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J.* 1995;8(3):483–491. doi: 10.1183/09031936.95.08030483
 11. Deckert S, Kopkow C, Schmitt J. Nonallergic comorbidities of atopic eczema: an overview of systematic reviews. *Allergy.* 2014;69(1):37–45. doi: 10.1111/all.12246
 12. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832–836. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.59
 13. Demoly P, Tanno LK, Akdis CA, et al. Global classification and coding of hypersensitivity diseases — an EAACI — WAO survey, strategic paper and review. *Allergy.* 2014;69(5):559–570. doi: 10.1111/all.12386
 14. Kantor R, Thyssen JP, Paller AS, et al. Atopic dermatitis, atopic eczema, or eczema? A systematic review, meta-analysis, and

recommendation for uniform use of ‘atopic dermatitis’. *Allergy.* 2016;71(10):1480–1485. doi: 10.1111/all.12982
 15. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1980;(92):44–47.
 16. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, et al. The U.K. Working Party’s Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1994;131(3):383–396. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994
 17. De Lusignan S, Metsemakers JF, Houwink P, Gunnarsdottir V, van der Lei J. Routinely collected general practice data: goldmines for research? A report of the European Federation for Medical Informatics Primary Care Informatics Working Group (EFMI PCIWG) from MIE2006, Maastricht, The Netherlands. *Inform Prim Care.* 2006;14(3):203–209. doi: 10.14236/jhi.v14i3.632
 18. De Lusignan S, Alexander H, Broderick C, et al. Patterns and trends in eczema management in UK primary care (2009–2018): A population-based cohort study. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(3):483–494. doi: 10.1111/cea.13783
 19. Abuabara K, Magyari AM, Hoffstad O, et al. Development and validation of an algorithm to accurately identify atopic eczema patients in primary care electronic health records from the UK. *J Invest Dermatol.* 2017;137(8):1655–1662. doi: 10.1016/j.jid.2017.03.029
 20. Hsu D, Dalal P, Sable K, et al. Validation of International Classification of Disease Ninth Revision codes for atopic dermatitis. *Allergy.* 2017;72(7):1091–1095. doi: 10.1111/all.13113
 21. De Lusignan S, Alexander H, Broderick C, et al. Epidemiology and management of atopic dermatitis in England: an observational cohort study protocol. *BMJ Open.* 2020;10(9):037518. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037518
 22. Mulder B, Groenhouf F, Kocabas LI, et al. Identification of Dutch children diagnosed with atopic diseases using prescription data: a validation study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(1):73–82. doi: 10.1007/s00228-015-1940-x
 23. Örtqvist AK, Lundholm C, Wettermark B, et al. Validation of asthma and eczema in population-based Swedish drug and patient registers. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(8):850–860. doi: 10.1002/pds.3465
 24. Anandan C, Gupta R, Simpson CR, et al. Epidemiology and disease burden from allergic disease in Scotland: analyses of national databases. *J R Soc Med.* 2009;102(10):431–442. doi: 10.1258/jrsm.2009.090027
 25. Punekar YS, Sheikh A. Establishing the incidence and prevalence of clinician-diagnosed allergic conditions in children and adolescents using routinely collected data from general practices. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(8):1209–1216. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03248
 26. Schmitt J, Williams H. HOME Development Group. Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME). Report from the First International Consensus Meeting (HOME 1), 24 July 2010, Munich, Germany. *Br J Dermatol.* 2010;163(6):1166–1168. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10054
 27. Chalmers JR, Schmitt J, Apfelbacher C, et al. Report from the third international consensus meeting to harmonise core outcome

- measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME). *Br J Dermatol.* 2014;171(6):1318–1325. doi: 10.1111/bjd.13237
28. Spuls PI, Gerbens LA, Simpson E, et al. HOME initiative collaborators. Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), a core instrument to measure symptoms in clinical trials: a Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement. *Br J Dermatol.* 2017;176(4):979–984. doi: 10.1111/bjd.15179
29. Thomas KS, Apfelbacher CA, Chalmers JR, et al. Recommended core outcome instruments for health-related quality of life, long-term control and itch intensity in atopic eczema trials: results of the HOME VII consensus meeting. *Br J Dermatol.* 2021;185(1):139–146. doi: 10.1111/bjd.19751
30. Flohr C, Weinmayr G, Weiland SK, et al.; ISAAC Phase Two Study Group. How well do questionnaires perform compared with physical examination in detecting flexural eczema? Findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):846–853. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09261
31. Strina A, Barreto ML, Cunha S, et al. Validation of epidemiological tools for eczema diagnosis in Brazilian children: the ISAAC's and UK Working Party's criteria. *BMC Dermatol.* 2019;10:11. doi: 10.1186/1471-5945-10-11
32. Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, et al. Expert perspectives on management of moderate-to-severe atopic dermatitis: a multidisciplinary consensus addressing current and emerging therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(6):1519–1531. doi: 10.1016/j.jaip.2017.08.005
33. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, et al.; ISAAC Steering Committee. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(1):10–16.
34. Williams H, Robertson C, Stewart A, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(1 Pt 1):125–138. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70536-1
35. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, et al.; ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1251–1258. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.009
36. Mallol J, Crane J, von Mutius E, et al.; ISAAC Phase Three Study Group. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41(2):73–85. doi: 10.1016/j.aller.2012.03.001
37. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy.* 2018;73(6):1284–1293 doi: 10.1111/all.13401
38. Khaitov RM, Luss LV, Aripova TU. Prevalence of symptoms of bronchial asthma, allergic rhinitis and allergic dermatoses in children according to ISAAC criteria. *Allergy, asthma and clinical immunology.* 1998;(9):58–69. (In Russ).
39. Macharadze DS, Tarasova SV. The prevalence of asthma and atopy symptoms among children in the North-Eastern Administrative District of Moscow according to ISAAC criteria and objective data. *Int J Immunorehabil.* 1998;(10):168–173. (In Russ).
40. Macharadze DS, Tarasova SV. Dynamics of the prevalence of symptoms of allergic diseases according to ISAAC data (1997–2000, Moscow). *Allergology Immunol.* 2002;(3):300–302. (In Russ).
41. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol.* 2014;134(6):1527–1534. doi: 10.1038/jid.2013.446
42. Chiesa Fuxench ZC, Block JK, et al. Atopic Dermatitis in America Study: a cross-sectional study examining the prevalence and disease burden of atopic dermatitis in the US adult population. *J Invest Dermatol.* 2019;139(3):583–590. doi: 10.1016/j.jid.2018.08.028
43. Ilyina NI, Luss LV, Nazarova EV. Environment and allergies. *Med Opponent.* 2019;2(6):12–17. (In Russ).
44. Kubanov AA, Bogdanova EV. Organization and results of medical care in the field of dermatovenerology in the Russian Federation. Results of 2018. *Bulletin Dermatol Venereol.* 2019;95(4):8–23. (In Russ). doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23
45. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(Suppl 1):S8–16. doi: 10.1159/000370220
46. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):1. doi: 10.1038/s41572-018-0001-z
47. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, et al. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy.* 2015;70(7):836–845. doi: 10.1111/all.12619
48. Rönmark EP, Ekerljung L, Lötval J, et al. Eczema among adults: prevalence, risk factors and relation to airway diseases. Results from a large-scale population survey in Sweden. *Br J Dermatol.* 2012;166(6):1301–1308. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10904
49. Vinding GR, Zarchi K, Ibler KS, et al. Is adult atopic eczema more common than we think? A population-based study in Danish adults. *Acta Dermato Venereologica.* 2014;94(4):480–482. doi: 10.2340/00015555-1761
50. Silverberg JI, Hanifin J, Simpson EL. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *J Inv Dermatol.* 2013;133(7):1752–1759. doi: 10.1038/jid.2013.19
51. Sacotte R, Silverberg J. Epidemiology of adult atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2018;36(5):595–605. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.05.007
52. Williamson S, Merritt J, De Benedetto A. Atopic dermatitis in the elderly: a review of clinical and pathophysiological hallmarks. *Br J Dermatol.* 2020;182(1):47–54. doi: 10.1111/bjd.17896
53. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(4):681–687. doi: 10.1016/j.jaad.2016.05.028
54. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1483–1494. doi: 10.1056/NEJMra074081
55. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016;387(10023):1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
56. Apfelbacher C, Diepgen T, Schmitt J. Determinants of eczema: population-based cross-sectional study in Germany. *Allergy.* 2011;66(2):206–213. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02464

ОБ АВТОРЕ

Мачарадзе Дали Шотаевна, д.м.н.;

адрес: Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5999-7085>;

eLibrary SPIN: 2399-5783; e-mail: dalim_a@mail.ru

AUTHORS' INFO

Dali Sh. Macharadze, MD, Dr. Sci (Med.);

address: 6, Miklukho-Maklaya street, Moscow, 117198, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5999-7085>;

eLibrary SPIN: 2399-5783; e-mail: dalim_a@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1516>

Наследственный ангиоотёк с дефицитом С1-ингибитора: ретроспективное исследование 194 пациентов

И.А. Манто¹, Е.А. Латышева^{1, 2}, Д.О. Тимошенко¹, Ю.А. Горностаева¹, А.М. Костинова¹, Е.Н. Медуницына^{1, 3}, Т.Н. Мясникова¹, Т.С. Романова¹, Н.Х. Сетдикова^{1, 3}, Е.А. Фролов¹, О.В. Шубина¹, Т.В. Латышева^{1, 3}

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Наследственный ангиоотёк с дефицитом С1-ингибитора — редкое заболевание, вызванное дефицитом и/или снижением функциональной активности С1-ингибитора. Основным симптомом заболевания являются рецидивирующие ангиоотёки различной локализации, которые могут приводить к временной утрате трудоспособности и даже смерти.

Цель — изучить особенности клинического течения заболевания у пациентов с наследственным ангиоотёком из регистра ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России; выявить предикторы жизнеугрожающих ангиоотёков и потребности в долгосрочной профилактике; сравнить особенности течения заболевания в разных группах пациентов.

Материалы и методы. Из регистра ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России для участия в ретроспективном описательном исследовании отобраны данные 194 пациентов, страдающих наследственным ангиоотёком с дефицитом С1-ингибитора, из 124 неродственных семей. Диагноз подтверждён в соответствии с принятыми стандартами диагностики.

Результаты. Среди отобранной для анализа когорты пациентов из России преобладали женщины — 70% против 30% мужчин. Средний возраст пациентов — 35±17 лет. У 89% участников диагностирован наследственный ангиоотёк I типа, у 11% — наследственный ангиоотёк II типа. Средний возраст появления первых симптомов — 11±9 лет. У 98% пациентов был хотя бы один периферический ангиоотёк, у 86% — абдоминальная атака, у 86% — ангиоотёк лица, у 49% — ангиоотёк гортани. Средняя задержка в постановке диагноза — 17,5±11,24 года. Чем старше пациент, тем чаще встречаются отёки гортани ($p < 0,001$), отёки лица и шеи ($p < 0,001$), абдоминальные атаки ($p = 0,031$). Не выявлено значимых различий по клиническим параметрам между мужчинами и женщинами.

Заключение. В России существует проблема длительной задержки постановки диагноза наследственного ангиоотёка с дефицитом С1-ингибитора. В результате проведённого исследования идентифицированы факторы риска развития жизнеугрожающих ангиоотёков: возраст пациента (чем старше пациент, тем выше риск), наличие ангиоотёков лица и шеи в анамнезе. Кроме того, выявлен рядстораживающих критериев наследственного ангиоотёка с дефицитом С1-ингибитора: наличие семейного анамнеза, сочетание рецидивирующих периферических ангиоотёков и абдоминальных атак, дебют ангиоотёков и/или абдоминальных атак в раннем детском возрасте. Наличие таких критериев позволит ускорить диагностику заболевания.

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

Как цитировать

Манто И.А., Латышева Е.А., Тимошенко Д.О., Горностаева Ю.А., Костинова А.М., Медуницына Е.Н., Мясникова Т.Н., Романова Т.С., Сетдикова Н.Х., Фролов Е.А., Шубина О.В., Латышева Т.В. Наследственный ангиоотёк с дефицитом С1-ингибитора: ретроспективное исследование 194 пациентов // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 1. С. 53–66. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1516>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1516>

Hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency: a retrospective study of 194 patients

Irina A. Manto¹, Elena A. Latysheva^{1, 2}, Daria O. Timoshenko¹, Yulia A. Gornostaeva¹, Aristitsa M. Kostinova¹, Ekaterina N. Medunitsyna^{1, 3}, Tatyana N. Myasnikova¹, Tatyana S. Romanova¹, Nailya Kh. Setdikova^{1, 3}, Evgeniy A. Frolov¹, Olga V. Shubina¹, Tatiana V. Latysheva^{1, 3}

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

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

³ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency is a rare disease caused by deficiency and/or low functional activity of C1-inhibitor. The main symptom of hereditary angioedema is recurrent angioedema in various localizations, which can lead to temporary incapacity or even death.

AIM: To study the features of the clinical course of the disease in patients with hereditary angioedema from the registry of the National Research Center (NRC) "Institute of Immunology" of the FMBA of Russia, identify the predictors of life-threatening angioedema and the need for long-term therapy, and compare the features of the course of the disease in different groups of patients.

MATERIALS AND METHODS: A total of 194 patients from NRC Institute of Immunology FMBA of Russia registry from 124 unrelated families with a diagnosis of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency, confirmed in accordance with accepted diagnostic standards, were enrolled in the retrospective descriptive study.

RESULTS: Overall, 194 patients were included in the analysis (70% female and 30% male). The mean age of patients was 35±17 years. Moreover, 89% and 11% of patients had hereditary angioedema types I and II, respectively. The mean age of clinical onset was 11±9 years. Ninety-eight percent of participants had a history of at least one episode of peripheral angioedema, 86% experienced abdominal attacks, 86% experienced facial swellings, and 49% experienced laryngeal attacks. The mean diagnostic delay was 17.5±11.24 years. The older the patient is, the more possible laryngeal attacks ($p < 0.001$), facial and neck swellings ($p < 0.001$), and abdominal attacks are ($p = 0.031$). No significant differences in clinical features were noted between men and women.

CONCLUSIONS: There is a problem of a long diagnostic delay of hereditary angioedema in Russia. As a consequence of the study, we have identified a number of warning criteria of hereditary angioedema: the presence of a family history, a combination of recurrent angioedema and abdominal attacks, and the onset of angioedema and/or abdominal attacks in early childhood. The existence of such criteria will make it possible to optimize the diagnosis of hereditary angioedema. Moreover, we have identified the risk factors for the development of life-threatening angioedema: the patient's age (the older the patient, the higher the risk) and a history of angioedema of the face and neck.

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

To cite this article

Manto IA, Latysheva EA, Timoshenko DO, Gornostaeva YuA, Kostinova AM, Medunitsyna EN, Myasnikova TN, Romanova TS, Setdikova NK, Frolov EA, Shubina OV, Latysheva TV. Hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency: a retrospective study of 194 patients. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(1):53–66. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1516>

Received: 25.01.2022

Accepted: 24.02.2022

Published: 11.03.2022

BACKGROUND

Hereditary angioedema (HAE) is a rare, potentially life-threatening disease that manifests as swelling of the skin and subcutaneous tissue caused by the accumulation of the mediator bradykinin. This is the key feature that determines the specifics of the pathogenesis, clinical course of the disease, and its treatment.

The prevalence of HAE with C1-inhibitor deficiency (C1-INH) is 1:50,000 [1, 2]. There is an even rarer form of HAE, without C1-INH deficiency, but it is not evaluated in this study.

The pathogenesis of HAE is fundamentally different from that of angioedema (AE) caused by mast cell mediators. The disease develops due to C1-INH deficiency (HAE type I) or decrease in its functional activity (HAE type II) due to a mutation in the *SERPING1* gene (Serpin Family G Member 1), which leads to the accumulation of the mediator bradykinin. In the vast majority of cases, HAE is inherited in an autosomal dominant manner; however, there are isolated reports on autosomal recessive inheritance. Most patients have a family history of the disease; however, in approximately 20–25% of patients, the disease develops due to a newly revealed mutation in the *SERPING1* gene, i.e., there is no family history [3, 4]. The interaction of bradykinin with type 2 bradykinin receptors (B2) leads to vasodilation, an increase in the permeability of the vascular wall with fluid extravasation, which causes the development of edema in various parts of the body [5–8].

Recurrent AE in various parts of the body (peripheral AE, abdominal attacks, AE of the upper airway) is the main clinical symptom of HAE. A characteristic feature of the swelling in HAE is inefficacy of glucocorticoids and antihistamines. These AEs require specific, pathogenesis-based therapy for both prevention and relief. Lack of therapy or suboptimal therapy leads to the development of AE, which can be painful, adversely affect appearance, and lead to temporary disability and death [1, 5, 9, 10].

HAE is a rare disease; therefore, it is extremely important to gain knowledge about it to improve its diagnosis and treatment. To date, several studies that describe the features of the HAE course in patients from different countries have been conducted [11–19], but no analysis of a large sample of Russian patients has been performed. Considering that the clinic of the Institute of Immunology has accumulated extensive experience in managing patients with HAE in Russia, we conducted a study to perform a comprehensive analysis of patients from the Institute of Immunology registry.

Aim: This study aimed to evaluate the demographic and clinical features of the course of HAE in Russian patients; identify predictors of life-threatening AE and the need for long-term prevention; and compare the features of the disease course in different groups of patients (in men and women; in adults and children).

METHODS AND MATERIALS

Study Design

We conducted a single-center, observational, descriptive, retrospective study on a cohort of Russian patients with HAE with C1-INH deficiency.

Eligibility Criteria

The study included 194 patients from 124 unrelated families, who were selected from the registry of the National Research Center Institute of Immunology FMBA of Russia.

The inclusion criterion was a diagnosis of HAE with C1-INH deficiency, confirmed in accordance with the accepted diagnostic standards [1, 20].

The exclusion criteria were HAE without C1-INH deficiency and data in the medical records that did not allow for reliable confirmation of the diagnosis of HAE with C1-INH deficiency.

Study Conditions

The study was conducted in the National Research Center Institute of Immunology FMBA of Russia (Moscow).

Study Duration

Data were collected and analyzed from September 2019 to March 2020.

Description of Medical Intervention

A retrospective analysis of the data was conducted during the study. There was no medical intervention.

Main Study Outcome

We defined important epidemiological characteristics of a cohort of patients with HAE with C1-INH deficiency and determined the clinical characteristics of the study group of patients, including the mean age at the onset of disease, and incidence of AE in various parts of the body, including symptoms. We identified the mean diagnostic delay and also established a correlation between the patient's age and diagnostic delay.

A search was made for predictors of severe HAE with C1-INH deficiency and development of upper airway AE. The factors affecting the decision to prescribe drugs for long-term prophylaxis were analyzed.

Subgroup Analysis

The patients enrolled in the study ($n=194$) were divided into two groups based on their age: The group of children consisted of 31 patients aged <18 years, while the group of adults included 163 patients aged ≥ 18 years.

A descriptive and comparative analysis was conducted in the groups for the following parameters: mean age; number of patients with clinical manifestations of the disease; mean age of documented clinical onset; mean diagnostic delay; incidence of AE in various parts of the body and marginal

erythema; number of patients using drugs for long-term prophylaxis; and mean score on the HAE severity scale proposed by Bygum et al. [21].

All patients enrolled in the study ($n=194$) were divided into two groups by sex: The male group consisted of 59 patients, and the female group consisted of 135 patients. The subgroup analysis was conducted for the same parameters compared with the characteristics of the disease course in children and adults.

Outcome Reporting Methods

We analyzed all outpatient records of patients diagnosed with HAE in the clinic of the Institute of Immunology, which was established in 1991 ($n=228$) [1, 20]. If the patient's data were incomplete or collected more than 2 years ago, the investigator updated the information by interviewing the patient.

To assess the disease severity in patients, the Bygum scale (2011) was used (Table 1).

Ethical Review

The study was approved by the local ethics committee of the National Research Center Institute of Immunology FMBA of Russia (Meeting Minutes No. 3 of March 14, 2016).

Statistical Analysis

A descriptive and comparative statistical analysis of the data was performed using software for statistical data processing, including IBM SPSS Statistics (USA), RStudio (USA), and MS Excel (USA). The results are presented as summary tables and graphs.

Descriptive statistical analysis of the data was performed using parameters, such as arithmetic mean, mode, median, and standard deviation of the sample. Comparative analysis of quantitative data was performed using the Mann–Whitney U test, and qualitative data were analyzed using Pearson's chi-squared test (χ^2) and Fisher's test. Spearman's test was used to assess the correlation between the events.

The difference was considered statistically significant at a P -value <0.05 . Akaike's information criterion (AIC) was used to estimate the prediction error.

Since HAE is an orphan disease and patients with HAE are extremely rare in the general population, it was not possible to precalculate the sample size.

RESULTS

Study Subjects (Participants)

The study included data from a registry of 194 patients with HAE due to C1 inhibitor deficiency, of which 59 were male (30%) and 135 were female (70%). The mean age of patients was 35 ± 17 years (mode, 38 years; median, 34.5 years).

HAE type I was diagnosed in 173 (89%) patients included in the study, while HAE type II in 21 (11%) patients. Thirteen (7%) patients had no clinical manifestations of the disease with a significant decrease in the C1-inhibitor level and/or its functional activity, and all of them were relatives of patients with a confirmed diagnosis of HAE (Table 2).

Most patients ($n=181$) already presented symptoms of the disease upon inclusion in the study, of which 144 (74%) had a family history. In 42 (21%) patients, at least one relative died of manifestations of HAE.

Main Study Results

In 86% of patients, the onset of the disease occurs in the first two decades of life (mean age of clinical onset, 11 ± 9 years). In other patients, the first symptoms of the disease manifested at different times, until the age of 50 years (Fig. 1). The symptoms included isolated peripheral AE in 103 (56.9%) patients; isolated abdominal attacks in 57 (31.5%); and both symptoms in 19 (10.5%). The disease manifested with laryngeal AE in two (1.1%) patients. In 10% of patients, the disease manifested as isolated abdominal attacks in childhood, while the patients had no family history.

Table 1. Bygum (2011) scale for assessing the hereditary angioedema's severity [21]

Sign	Score
Age of clinical onset is 0–5 years	3
Age of clinical onset is 6–10 years	2
Age of clinical onset is 11–20 years	1
Age of clinical onset is >20 years	0
Peripheral angioedema (at least once)	1
Abdominal attack (at least once)	2
Laryngeal angioedema (at least once)	2
Other clinical manifestations	1
Long-term prophylaxis (ever in life)	1

The most common symptom in patients with HAE (98%) was recurrent peripheral AE. The second most common symptom was abdominal attacks, which occurred in approximately 86% of patients, while unjustified surgical interventions were performed in 20% of patients. AE of the soft tissues of the face and neck is a common symptom in our patients (86%). Moreover, 49% of patients had at least one episode of laryngeal AE in their lifetime (4% of patients underwent tracheostomy and/or coniotomy at least once in their lives). Symptoms of marginal erythema were reported only in 17% of cases; 79% of patients required long-term prophylaxis for at least a short period (Table 3).

The mean diagnostic delay (only the data of patients with clinical manifestations were considered) was 17.5 ± 11.24 years, while the mean diagnostic delay was 7.6 years in patients aged < 30 years and 22.86 years in patients aged ≥ 30 years. There is a significant correlation between the age and

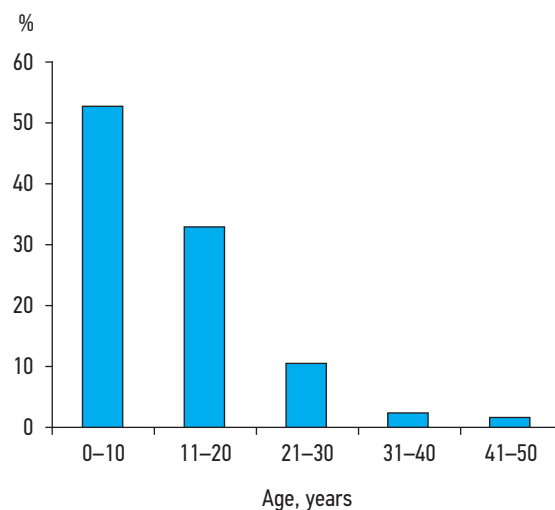


Fig. 1. Age of symptoms onset ($n=181$).

Table 2. Epidemiological data of patients with hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency ($n=194$)

Parameter	Value
Number of patients, n	194
Families, n	125
Patients at subclinical stage, %	7
Hereditary angioedema type I, %	89
Hereditary angioedema type II, %	11
Men, %	30
Women, %	70
Mean age, years	35 ± 17
Family history, %	74
Death of a relative from laryngeal edema, %	22

Table 3. Most common clinical manifestations ($n=181$)

Sign	Number of patients, n	Proportion of patients, %
Peripheral angioedema	177	98
Face and neck angioedema	156	86
Laryngeal angioedema	89	49
Abdominal attacks	156	86
Marginal erythema	31	17
Peripheral angioedema and abdominal attack	152	84
Peripheral angioedema and laryngeal angioedema	87	45
Peripheral angioedema, abdominal attacks and laryngeal angioedema (complete triad of symptoms)	80	41

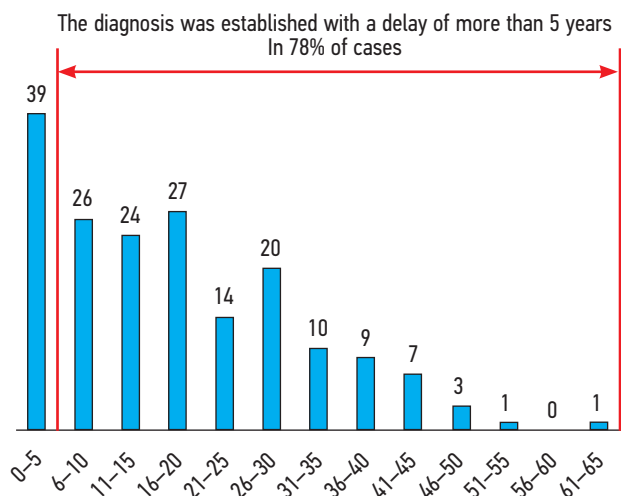


Fig. 2. Diagnostic delay of HAE types I and II ($n=181$).

diagnostic delay (the older the patient, the longer the delay): $rS=0.689$, $p < 0.001$ (Fig. 2).

To identify predictors of severe HAE, we assessed age as a possible disease-modifying factor. The following pattern was revealed: the older the patient, the more frequent the laryngeal attacks ($p < 0.001$, Mann–Whitney U test), face and neck AE ($p < 0.001$, Mann–Whitney U test), and abdominal attacks ($p=0.031$, Mann–Whitney U test) (Fig. 3).

Given that the cause of death in patients with HAE is laryngeal AE, we conducted a separate search for possible predictors (other than the patient's age) of the development of AE at this site. In the study on the relationship between laryngeal AE and various demographic and clinical parameters, an additional relationship was found between laryngeal AE and history of face and neck swellings and abdominal attacks (Table 4).

To reduce the probability of obtaining false results due to the effect of age (given that we have found a significant relationship between age and laryngeal AE, face and neck AE, a history of abdominal attacks) and identify which of these parameters are real predictors of AE, we conducted an additional analysis using the AIC. For this, we built a binomial

model based on the assumed influencing parameters: age and presence of abdominal attacks and face and neck AE. The analysis found that the effect of abdominal attacks was not statistically significant at the 95% level. Thus, the higher the age, the higher the probability. Moreover, the presence of face and neck AE increased the risk of laryngeal AE.

When stratifying the study group by age, there is a significantly larger number of patients who had at least one episode of laryngeal AE in the older age groups than in the younger groups ($p < 0.001$) (Fig. 4).

We have analyzed the factors affecting the decision to prescribe drugs for long-term prophylaxis. Thus, drugs for long-term prophylaxis were significantly prescribed more often to patients with a history of facial AE ($p=0.02$), laryngeal AE ($p=0.015$, Pearson's chi-squared test), abdominal attacks ($p=0.012$, Pearson's chi-squared test). The mean age of patients who had already used long-term prophylaxis medications for at least a short period (40.1 years) was significantly higher than the mean age of patients who had no such experience (25.1 years) ($p < 0.001$, Mann–Whitney U test).

We compared various aspects of the course of HAE in groups of children and adults (Table 5). Among children, there was a high proportion of asymptomatic disease (35%), only 1% had no clinical manifestations of the disease among adult patients; this difference is statistically significant ($p < 0.001$, Fisher's exact test). The mean age of documented clinical onset in children is significantly lower than that in adults: 4.3 vs. 12.3 years ($p < 0.001$, Mann–Whitney U test). The mean diagnostic delay in children is also significantly lower than that in adults: 3 years vs. 19 years ($p < 0.001$, Mann–Whitney U test).

There was no statistically significant relationship between the age group of patients and history of peripheral AE, face and neck AE, and marginal erythema. However, adult patients are more likely to have a history of laryngeal AE ($p < 0.001$, Fisher's exact test) and abdominal attacks ($p=0.09$, Fisher's exact test). Only one child had laryngeal AE. Moreover, 85% of adults and 35% of children needed long-term prophylaxis (at least once in their lifetime): this difference is statistically

Table 4. Relationship between upper respiratory tract angioedema and demographic and clinical parameters

Parameter	p
Type of hereditary angioedema	0.769 ¹
Sex	0.738 ¹
History of face and neck angioedema	<0.001 ¹
History of abdominal attacks	<0.001 ¹
Marginal erythema	0.137 ¹
Patient's age	<0.001 ²
Age of clinical onset	0.399 ²

Note: ¹ Chi-squared test; ² Mann–Whitney U test.

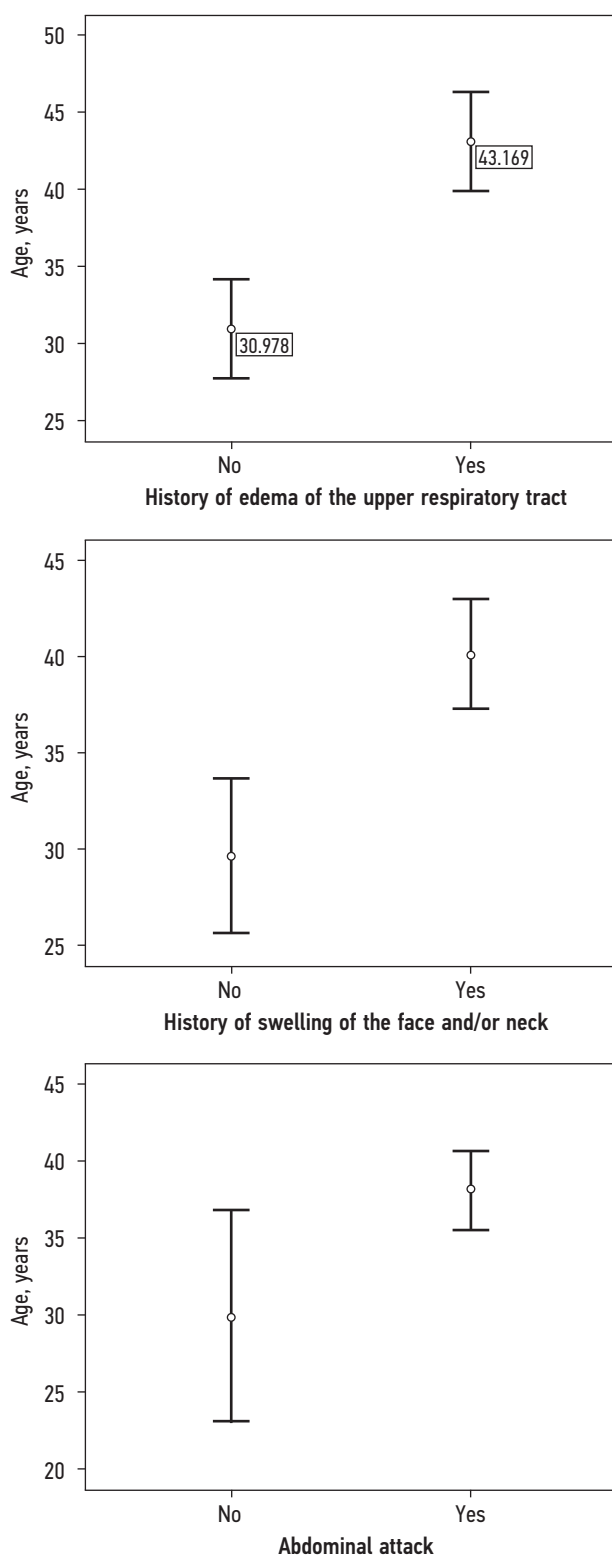


Fig. 3. Dependence of clinical symptoms on age.

significant ($p < 0.001$, Fisher's exact test). The overall severity of the disease (Bygum scale, 2011) ranged from 4 to 10 (mean, 6.0) points in children and from 1 to 10 (mean, 7.1) points in adults. Thus, adult patients have more severe disease compared to children ($p = 0.05$, Mann-Whitney U test) (Table 5).

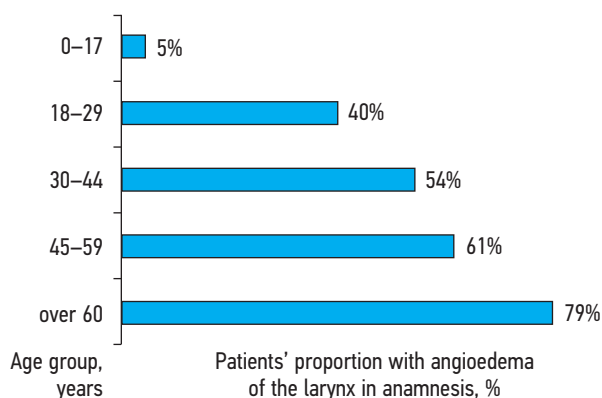


Fig. 4. The presence of laryngeal angioedema in patients in different age groups.

We also compared the features of the HAE course in male and female patients (Table 6). Furthermore, 12% of male patients are asymptomatic, while only 2% of female patients are symptom-free. This difference is only a trend and not statistically significant ($p = 0.068$, Fisher's exact test). The mean age of clinical onset is 10.9 years in male patients and 11.6 years in female patients, which is not a statistically significant difference ($p = 0.142$, Mann-Whitney U test). The mean diagnostic delay in men is significantly lower: 14.3 years vs. 18.9 years in women ($p = 0.04$, Mann-Whitney U test). There was no statistically significant relationship between sex and history of individual clinical symptoms (peripheral AE, face and neck AE, abdominal attacks, laryngeal AE, marginal erythema). In the two study groups, there was approximately the same need for long-term prevention (77% in male patients and 78% in female patients). The overall severity of the disease ranged from 3 to 10 (mean of 7.0) points in men and from 1 to 10 (mean of 7.7) points in females; however, there was no statistically significant difference between the two groups ($p = 0.851$, Mann-Whitney U test).

Adverse Events

Since the study design included only a retrospective data analysis, adverse events were not recorded during the study.

DISCUSSION

Summary of the Main Study Results

The study revealed that patients with HAE are characterized by a family history, combination of recurrent AEs and abdominal attacks, and onset of AEs and/or abdominal attacks in early childhood. Patients with HAE also showed a significant diagnostic delay, with a correlation between the patient's age and diagnostic delay. We established risk factors for life-threatening AEs, such as the patient's age and history of face and neck AEs. In adult patients, the HAE course is significantly more severe than that in children.

Table 5. Comparison of the clinical course of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency in children and adult groups

Sign	Children	Adults	<i>p</i>
Number of patients, <i>n</i>	31	163	-
Mean age, years	10.8	40.0	-
Number of patients with clinical manifestations, <i>n</i> (%)	20 (65)	161 (99)	<0.001 ¹
Mean age of documented clinical onset, years	4.3	12.3	<0.001 ²
Mean diagnostic delay, years	3	19	<0.001 ²
Peripheral angioedema, %	100	98	1.0 ¹
Abdominal attacks, %	65	89	0.09 ¹
Face and neck angioedema, %	50	73	0.66 ¹
Laryngeal angioedema, %	5	55	<0.001 ¹
Marginal erythema, %	15	17	1.0 ¹
Long-term prophylaxis, %	35	84	<0.001 ¹
Mean Bygum scale (2011) score	6	7	0.05 ²

Note: ¹ Fisher's exact test; ² Mann-Whitney U test.

Table 6. Comparison of the clinical course of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency in male and female groups

Sign	Male patients	Female patients	<i>p</i>
Number of patients, <i>n</i>	59	135	-
Mean age, years	32.6	36.6	-
Number of patients with clinical manifestations, %	12	2	0.068
Mean age of clinical onset, years	10.9	11.6	0.142
Mean diagnostic delay	14.3	18.9	0.04
Peripheral angioedema, %	98	95	1
Abdominal attack, %	83	86	0.387
Face and neck angioedema, %	65	70	0.372
Laryngeal angioedema, %	50	48	0.887
Marginal erythema, %	12	19	0.205
Long-term prophylaxis, %	77	78	0.662
Mean Bygum scale (2011) score	7.0	7.7	0.851

Discussion

The study provided an opportunity to not only collect data on a quite large population of patients with HAE from the Institute of Immunology registry but also conduct their comprehensive analysis.

Furthermore, 74% of the examined patients had a family history, which is consistent with the data published by our colleagues [12-14]. Moreover, 26% of patients did not have a family history, which indicates that HAE cannot be ruled out in the differential diagnosis of patients with recurrent AEs without a family history.

Since this disease is inherited in an autosomal dominant manner, it was expected that the male-to-female ratio would be approximately the same, as shown in the studies by Xu et al. [17], Kargarsharif et al. [13], and Steiner et al. (approximately 50%/50%) [16]. However, among our patients, the proportion of women (70%) significantly exceeded the proportion of men (30%). A similar female predominance was observed in the Brazilian (women, 67.3%) [11], Turkish (women, 60%) [12], American (women, 78.2%) [19], and French (women, 69.4%) [15] patients with HAE. To date, the reasons for the prevalence

of female patients with HAE remain unknown. A number of assumptions can be put forward:

- 1) Inheritance had reduced penetrance in male patients.
- 2) The disease in female patients is more severe than that in male patients, so they seek medical attention more often.
- 3) The effect of sex hormones, particularly estrogen, plays a role.

The mean age of patients in our cohort was 35 years, which is generally consistent with the data of other researchers [11, 12, 18]. This is the reason that awareness of this condition is important for both pediatricians and adult care practitioners.

HAE is characterized by an early onset in the first two decades of life [22]. We also observed a similar trend among our patients: the clinical onset of the disease occurred before the age of 10 years in more than half of patients (53%) and between 11 and 20 years in another 33% of patients. However, a later onset of the disease does not rule out the possibility of HAE. In our population, the disease manifested between the ages of 21 and 50 years in 14% of patients (Fig. 1), while case reports of the clinical onset of the disease at a later age were also described. Thus, Xu et al. [17] demonstrated that the disease onset in the second and third decades of life is typical for the patient population they studied. The results demonstrate the necessity to raise the awareness on HAE among pediatricians.

Interestingly, we observed a much lower mean age of documented clinical onset of the disease in the group of patients aged <18 years (4.3 years) vs. the adult group (age ≥18 years) — 12.3 years. A similar trend (6.56 and 14.95, respectively) was demonstrated by Kargarsharif et al. [13]. This may be explained by the fact that, in older patients, early manifestations of HAE were not regarded as symptoms of this disease and therefore were missed. Many younger patients are children of patients with HAE; therefore, awareness of HAE symptoms is higher in these patients. In addition, in older patients, history taking is less accurate. Thus, the age of onset of the disease is often related not to the actual age of first clinical manifestations of HAE in the patient but to the age when these manifestations were recorded. Considering that, in the context of HAE, the age of the first clinical manifestations is often the study subject (the relationship between the age of onset of the first symptoms and overall severity of the HAE course, the effect of the genotype on the age of onset), the data obtained are of great scientific value: it becomes obvious that the current age of the patient should be considered. Otherwise, unreliable results may be obtained.

As for the symptom, the majority of patients at the initial stage of the disease had peripheral AE either as an independent symptom (56.9% of patients) or in combination with abdominal attacks (10.5%). In one-third (31.5%) of patients, the disease began with isolated abdominal attacks, which undoubtedly represents a serious diagnostic problem: it is extremely difficult to suspect the diagnosis of HAE in this case. The data obtained demonstrate the need to raise

awareness of HAE among gastroenterologists, since patients with HAE who complained of abdominal attacks may seek medical attention from these doctors in the first place. Moreover, the disease manifested with laryngeal AE in two patients. This fact emphasizes the need to diagnose HAE at the subclinical stage of the disease, since even the first AE in life can become fatal.

The mean diagnostic delay among patients at the Institute of Immunology clinic is 17.5 years (the minimum delay is 0 years; the maximum is 61 years). This parameter is one of the highest in compared with the data of other researchers [11–17]. Such a long interval between the clinical onset of the disease and diagnosis indicates obvious difficulties in the diagnosis in the country. However, a positive trend can be noted: the number of patients under observation is increasing (Fig. 5). Furthermore, the mean diagnostic delay in the group of patients aged <30 years is 7.6 years, which is significantly lower than in the group of patients aged ≥30 years (22.86 years) ($p < 0.001$). The study findings suggest that the diagnosis of HAE in Russia has improved significantly over the past 10 years. Moreover, we actively examined the relatives of newly diagnosed patients, even if they do not have symptoms of HAE. Therefore, we can expect a reduction in the interval between the clinical onset and diagnosis in the future.

A long delay in making a diagnosis leads to serious consequences: at least one relative died from the clinical manifestations of HAE in 22% of patients; 20% of patients underwent unreasonable surgical intervention (both laparotomy and laparoscopy were considered); 4% underwent one of the manipulations — tracheostomy, coniotomy, and tracheal intubation. Other researchers report a much lower frequency of unreasonable surgical interventions: 5.2, 2.53, and 9% in studies by Alonso et al., Xu et al., and Bouillet et al., respectively [11, 15, 17]. Perhaps this is due to the fact that colleagues did not consider minimally invasive interventions (diagnostic laparoscopy).

We confirmed the previous data that peripheral AE develops in almost all patients with HAE (98%). The second most common symptom is abdominal attacks (86%), which is also

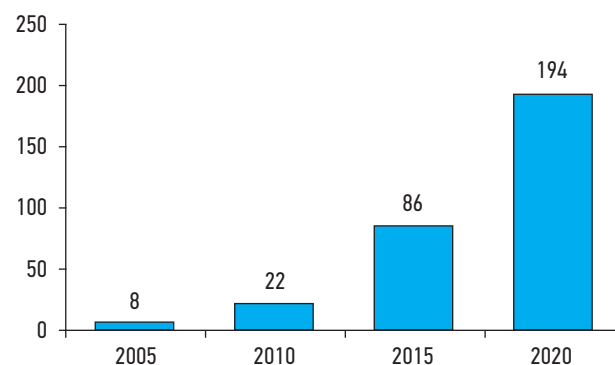


Fig. 5. The dynamics of the increase in the number of patients with hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency, observed at the Institute of Immunology.

consistent with the data obtained by other researchers [11]. Laryngeal AE in the reviewed patient population was somewhat less common than previously described [11–17]. It is extremely important to note that 86% of patients had a combination of clinical manifestations: peripheral AE and abdominal attacks. Similar results were obtained by Danish researchers, who found that 90% of patients had two of the three major symptoms of HAE (peripheral AE, laryngeal AE, abdominal attacks) [23]. Thus, recurrent AE in combination with abdominal attacks of unknown origin is an important warning sign of HAE (along with a family history and poor response to systemic corticosteroids and antihistamines). A complete triad of major clinical symptoms was observed in 44% of our patients, which is also consistent with the data of a researcher from Denmark (49%) [23].

Taking into account that laryngeal AEs in HAE are potentially fatal, a very important objective of our study was to identify predictors of AE of this site. We were able to demonstrate that the risk of laryngeal AE development in a patient increases with age, which may be due to concomitant diseases and their effect on the course of HAE. Moreover, there should be increased alertness to the development of this symptom in patients with face and neck AE.

To date, the clear criteria for prescribing drugs for long-term prophylaxis in HAE have not been defined [24]; therefore, it was very important for us to identify the factors affecting the decision to prescribe long-term prophylaxis in patients with HAE. A history of abdominal attacks and face and laryngeal AEs was identified as such a predictor. The need for long-term prophylaxis increases significantly with age. The study findings can become one of the criteria for prescribing long-term prophylaxis.

The comparison of the characteristics of the disease course in the groups of adults and children showed that the need for long-term prophylaxis is lower in children than in adults. Furthermore, children are much less likely to have such manifestations as abdominal attacks and laryngeal AE. Moreover, the disease in children is characterized by a milder course in general compared to adults when assessed using the Bygum scale (2011), even though the onset is observed much earlier than that in adults. The findings suggest that HAE is milder in childhood. This is supported by the fact that the majority of patients with subclinical HAE are children.

The comparison of the features of the HAE course in male and female patients did not demonstrate significant differences between the two patient groups in either individual clinical parameters or the overall severity of the disease, as assessed using the Bygum scale (2011). In our study, we only assessed the relationship between the patient's sex and history of certain symptoms (laryngeal AE, face and neck AE, abdominal attacks) but did not assess the effect of sex on the frequency of attacks. Previously, Bork et al. and Steiner et al. demonstrated that women are more susceptible to HAE attacks than men [16, 22]; however, a larger number of

female patients and the tendency to asymptomatic disease in male patients indirectly suggest that the disease is milder in men.

Study Limitations

Considering that HAE is an orphan disease, no preliminary calculation of the sample size was conducted, and the study included all patients with HAE with C1-INH deficiency observed at the Institute of Immunology at the time of the study. Therefore, the sample of study participants cannot be considered sufficiently representative, which limits the ability to extrapolate the results and their interpretation to the general population of similar patients outside the study.

CONCLUSION

The study of a large sample of Russian patients assessed the structure of the population of patients with HAE and identified the demographic and clinical features of the HAE course in Russia.

Important data for practical healthcare have been obtained in the study. The existence of the problem of a long diagnostic delay of HAE has been clearly demonstrated. To solve the problem, it is necessary to increase awareness of this disease among physicians of all specialties, since diagnostic delay leads to high mortality among patients with HAE and unnecessary surgical interventions.

To increase the detection of HAE, it is also necessary to make a list of warning signs. As a result of the study, a number of HAE clinical features were identified, which can be used as the basis for such a list: family history, combination of recurrent AEs and abdominal attacks, and onset of AEs and/or abdominal attacks in early childhood.

We managed to demonstrate that every patient has a risk of developing life-threatening AE; therefore, all patients should be provided with on-demand therapy, regardless of whether they previously had such AEs. Moreover, the risk factors for life-threatening AE were identified: the patient's age (the older the patient, the higher the risk) and history of face and neck AE.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study had no sponsorship.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Authors' contribution. I.A. Manto, E.A. Latysheva, T.V. Latysheva — study concept and design; I.A. Manto, E.A. Latysheva, Yu.A. Gornostaeva, A.M. Kostinova, E.N. Medunitsyna, T.N. Myasnikova, T.S. Romanova, N.Kh. Setdikova, E.A. Frolov, O.V. Shubina, T.V. Latysheva — data collection; I.A. Manto — data processing, statistical analysis; I.A. Manto, D.O. Timoshenko — writing the text; E.A. Latysheva, T.V. Latysheva — 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.

REFERENCES

1. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema — the 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(8):1575–1596. doi: 10.1111/all.13384
2. Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, et al. Guideline: hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: S1 Guideline of the German Society for Angioedema (Deutsche Gesellschaft für Angioedema, DGA), German Society for Internal Medicine (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, DGIM), German Society for Otorhinolaryngology (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, DGHNO), German Society for Allergology and Clinical Immunology (Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, DGAKI), German Society for Child and Adolescent Medicine (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, DGKJ), German Dermatological Society (Deutsche Dermatologische Gesellschaft, DDG), German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin, GPA), German Association of ENT Surgeons (Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte, BVHNO), and the German HAE Patient Association (HAE-Vereinigung, Selbsthilfegruppe, HAESHG). *Allergy J Int*. 2019;28(1):16–29. doi: 10.1007/s40629-018-0088-5
3. Germenis AE, Speletas M. The genetics of hereditary angioedema the iceberg slowly emerges. *J Angioedema*. 2016;2(1):8–17.
4. Germenis AE, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(2):170–182. doi: 10.1007/s12016-016-8543-x
5. Obtulowicz K. Bradykinin-mediated angioedema. *Polish Arch Intern Med*. 2016;126(1-2):76–85. doi: 10.20452/pamw.3273
6. Bas M, Adams V, Suvorava T, et al. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy*. 2007;62(8):842–856. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01427.x
7. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenesis of hereditary angioedema: the role of the bradykinin-forming cascade. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(3):513–525. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.001
8. Caccia S, Suffritti C, Cicardi M. Pathophysiology of hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2014;27(4):159–163. doi: 10.1089/ped.2014.0425
9. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2011;21(6):422–441.
10. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602–616. doi: 10.1111/all.12380
11. Alonso ML, Valle SO, Tórtora RP, et al. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort. *Int J Dermatol*. 2020;59(3):341–344. doi: 10.1111/ijd.14676
12. Kesim B, Uyguner ZO, Gelincik A, et al. The Turkish hereditary angioedema pilot study (TURHAPS): The first Turkish series of hereditary angioedema. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(4):443–450. doi: 10.1159/000323915
13. Kargarsharif F, Mehranmehr N, Fard SZ, et al. Type I and type II hereditary angioedema: Clinical and laboratory findings in Iranian patients. *Arch Iran Med*. 2015;18(7):425–429.
14. Andrejević SS, Korošec P, Šilar M, et al. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Serbia: two novel mutations and evidence of genotype-phenotype association. Mazoyer S, ed. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142174. doi: 10.1371/journal.pone.0142174
15. Bouillet L, Launay D, Fain O, et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 French patients. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2013;111(4):290–294. doi: 10.1016/j.anai.2013.07.012
16. Steiner UC, Weber-Chrysochoou C, Helbling A, et al. Hereditary angioedema due to C1 — inhibitor deficiency in Switzerland: clinical characteristics and therapeutic modalities within a cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):43. doi: 10.1186/s13023-016-0423-1
17. Xu YY, Jiang Y, Zhi YX, et al. Clinical features of hereditary angioedema in Chinese patients: New findings and differences from other populations. *Eur J Dermatology*. 2013;23(4):500–504. doi: 10.1684/ejd.2013.2105
18. Roche O, Blanch A, Caballero T, et al. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2005;94(4):498–503. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61121-0
19. Banerji A, Davis KH, Brown TM, et al. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2020;124(6):600–607. doi: 10.1016/j.anai.2020.02.018
20. Agostoni A, Aygörenpürsün E, Binkley K, et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):S51–S131. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.047
21. Bygum A, Fagerberg CR, Ponard D, et al. Mutational spectrum and phenotypes in Danish families with hereditary angioedema because of C1 inhibitor deficiency. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2011;66(1):76–84. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02456
22. Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*. 2006;119(3):267–274. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.064
23. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol*. 2009;161(5):1153–1158. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09366.x
24. Craig T, Busse P, Gower RG, et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2018;121(6):673–679. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maurer M., Magerl M., Anstogui I., et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema — the 2017 revision and update // *World Allergy Organ J.* 2018. Vol. 11, N 1. P. 1–20. doi: 10.1186/s40413-017-0180-1
2. Bork K., Aygören-Pürsün E., Bas M., et al. Guideline: hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: S1 Guideline of the German Society for Angioedema (Deutsche Gesellschaft für Angioedema, DGA), German Society for Internal Medicine (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, DGIM), German Society for Otorhinolaryngology (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, DGHNO), German Society for Allergology and Clinical Immunology (Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, DGAKI), German Society for Child and Adolescent Medicine (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, DGKJ), German Dermatological Society (Deutsche Dermatologische Gesellschaft, DDG), German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin, GPA), German Association of ENT Surgeons (Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohren-ärzte, BVHNO), and the German HAE Patient Association (HAE-Vereinigung, Selbsthilfegruppe, HAESHG) // *Allergo J Int.* 2019. Vol. 28, N 1. P. 16–29. doi: 10.1007/s40629-018-0088-5
3. Germanis A.E., Speletas M. The genetics of hereditary angioedema: the iceberg slowly emerges // *J Angioedema.* 2016. Vol. 2, N 1. P. 8–17.
4. Germanis A.E., Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016. Vol. 51, N 2. P. 170–182. doi: 10.1007/s12016-016-8543-x
5. Obtulowicz K. Bradykinin-mediated angioedema // *Polish Arch Intern Med.* 2016. Vol. 126, N 1–2. P. 76–85. doi: 10.20452/pamw.3273
6. Bas M., Adams V., Suvorova T., et al. Nonallergic angioedema: role of bradykinin // *Allergy.* 2007. Vol. 62, N 8. P. 842–856. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01427.x
7. Kaplan A.P., Joseph K. Pathogenesis of hereditary angioedema: the role of the bradykinin-forming cascade // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017. Vol. 37, N 3. P. 513–525. doi: 10.1016/j.jiac.2017.04.001
8. Caccia S., Suffritti C., Cicardi M. Pathophysiology of hereditary angioedema // *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2014. Vol. 27, N 4. P. 159–163. doi: 10.1089/ped.2014.0425
9. Caballero T., Baeza M.L., Cabañas R., et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations // *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011. Vol. 21, N 6. P. 422–441.
10. Cicardi M., Aberer W., Banerji A., et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group // *Allergy.* 2014. Vol. 69, N 5. P. 602–616. doi: 10.1111/all.12380
11. Alonso M.L., Valle S.O., Tórtora R.P., et al. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort // *Int J Dermatol.* 2020. Vol. 59, N 3. P. 341–344. doi: 10.1111/ijd.14676
12. Kesim B., Uyguner Z.O., Gelincik A., et al. The Turkish hereditary angioedema pilot study (TURHAPS): the first Turkish series of hereditary angioedema // *Int Arch Allergy Immunol.* 2011. Vol. 156, N 4. P. 443–450. doi: 10.1159/000323915
13. Kargarsharif F., Mehranmehr N., Fard S.Z., et al. Type I and type II hereditary angioedema: clinical and laboratory findings in Iranian patients // *Arch Iran Med.* 2015. Vol. 18, N 7. P. 425–429.
14. Andrejević S.S., Korošec P., Šilar M., et al. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Serbia: two novel mutations and evidence of genotype-phenotype association. Mazoyer S., ed. // *PLoS One.* 2015. Vol. 10, N 11. P. e0142174. doi: 10.1371/journal.pone.0142174
15. Bouillet L., Launay D., Fain O., et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 French patients // *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2013. Vol. 111, N 4. P. 290–294. doi: 10.1016/j.anai.2013.07.012
16. Steiner U.C., Weber-Chrysochoou C., Helbling A., et al. Hereditary angioedema due to C1 — inhibitor deficiency in Switzerland: clinical characteristics and therapeutic modalities within a cohort study // *Orphanet J Rare Dis.* 2016. Vol. 11, N 1. P. 43. doi: 10.1186/s13023-016-0423-1
17. Xu Y.Y., Jiang Y., Zhi Y.X., et al. Clinical features of hereditary angioedema in Chinese patients: new findings and differences from other populations // *Eur J Dermatology.* 2013. Vol. 23, N 4. P. 500–504. doi: 10.1684/ejd.2013.2105
18. Roche O., Blanch A., Caballero T., et al. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain // *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2005. Vol. 94, N 4. P. 498–503. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61121-0
19. Banerji A., Davis K.H., Brown T.M., et al. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States // *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2020. Vol. 124, N 6. P. 600–607. doi: 10.1016/j.anai.2020.02.018
20. Agostini A., Aygörenpürsün E., Binkley K., et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond // *J Allergy Clin Immunol.* 2004. Vol. 114, N 3. P. 51–131. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.047
21. Bygum A., Fagerberg C.R., Ponard D., et al. Mutational spectrum and phenotypes in Danish families with hereditary angioedema because of C1 inhibitor deficiency // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2011. Vol. 66, N 1. P. 76–84. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02456.x
22. Bork K., Meng G., Staubach P., et al. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course // *Am J Med.* 2006. Vol. 119, N 3. P. 267–274. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.064
23. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey // *Br J Dermatol.* 2009. Vol. 161, N 5. P. 1153–1158. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09366.x
24. Craig T., Busse P., Gower R.G., et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency // *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2018. Vol. 121, N 6. P. 673–679. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.025

AUTHORS' INFO

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

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

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

Yulia A. Gornostaeva, MD, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate;
eLibrary SPIN: 8191-5590; e-mail: ygornost@yandex.ru

Aristitsa M. Kostinova, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0584-2376>;
eLibrary SPIN: 2922-5274; e-mail: aristica_kostino@mail.ru

Ekaterina N. Medunitsyna, MD, Cand. Sci. (Med.);
Senior Research Associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7872-6261>;
e-mail: medunitsyna.kate@yandex.ru

Tatyana N. Myasnikova, MD, Cand. Sci. (Med.);
Senior Research Associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8491-195X>;
SPIN-код: 4684-3112; e-mail: t_miasnikova@mail.ru

Tatyana S. Romanova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3350-3811>;
eLibrary SPIN: 8027-8625; e-mail: ts_romanova@mail.ru

Nailya Kh. Setdikova, MD, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2587-7928>;
eLibrary SPIN: 6339-6945; e-mail: nh.setdikova@nrcii.ru

Evgeniy A. Frolov, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0800-5960>;
eLibrary SPIN: 5963-4062; e-mail: frolovevgeny@rambler.ru

Olga V. Shubina, MD, Cand. Sci. (Med.);
eLibrary SPIN: 9010-4704; e-mail: shubina15@mail.ru

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

ОБ АВТОРАХ

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

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

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

Горностаева Юлия Алексеевна, к.м.н., с.н.с.с.;
eLibrary SPIN: 8191-5590; e-mail: ygornost@yandex.ru

Костинова Аристица Михайловна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0584-2376>;
eLibrary SPIN: 2922-5274; e-mail: aristica_kostino@mail.ru

Медуницына Екатерина Николаевна,
к.м.н., с.н.с.с.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7872-6261>;
e-mail: medunitsyna.kate@yandex.ru

Мясникова Татьяна Николаевна,
к.м.н., с.н.с.с.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8491-195X>;
SPIN-код: 4684-3112; e-mail: t_miasnikova@mail.ru

Романова Татьяна Сергеевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3350-3811>;
eLibrary SPIN: 8027-8625; e-mail: ts_romanova@mail.ru

Сетдикова Наиля Харисовна, д.м.н., в.н.с.с.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2587-7928>;
eLibrary SPIN: 6339-6945; e-mail: nh.setdikova@nrcii.ru

Фролов Евгений Александрович;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0800-5960>;
eLibrary SPIN: 5963-4062; e-mail: frolovevgeny@rambler.ru

Шубина Ольга Валерьевна, к.м.н.,
eLibrary SPIN: 9010-4704; e-mail: shubina15@mail.ru

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

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1519>

Эффективность анти-IL-5 терапии меполизумабом тяжёлой бронхиальной астмы и сопутствующих воспалительных заболеваний носа в реальной клинической практике

В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков, Д.В. Киселева

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. T2-воспаление лежит в основе неаллергической, эозинофильной тяжёлой бронхиальной астмы и хронического полипозного риносинусита. Существующие таргетные препараты, направленные против IL-5, могут улучшать клинико-функциональные показатели у пациентов с сочетанием тяжёлой астмы и хронического полипозного риносинусита.

Цель — оценить эффективность меполизумаба у пациентов с неаллергической тяжёлой бронхиальной астмой и сопутствующими воспалительными заболеваниями носа в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Исследование проводилось без контрольной группы, методом сравнения связанных совокупностей (анализ «до-после») на основе Свердловского областного регистра взрослых пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой и сопутствующими воспалительными заболеваниями носа. В качестве первичной конечной точки оценивали достижение контроля над астмой (опросник АСТ) и уменьшение доли пациентов с неконтролируемой тяжёлой астмой. Оценивали также количество обострений астмы, вызовов скорой медицинской помощи и госпитализаций, качество жизни по опроснику AQLQ, уровень эозинофилов периферической крови, функцию внешнего дыхания (объём форсированного выдоха за первую секунду, форсированную жизненную ёмкость лёгких, а также соотношение этих параметров). Динамика состояния пациентов с воспалительными заболеваниями носа оценивалась по опросникам SNOT-22 и ВАШ.

Результаты. За 12 мес терапии меполизумабом АСТ увеличился с 9 (Q1–Q3: 7–11) до 22 (Q1–Q3: 21–24) баллов ($p < 0,001$). Доля пациентов с неконтролируемой астмой снизилась со 100 до 10% ($p < 0,001$). Снизилось количество обострений астмы с $3,18 \pm 2,8$ случая на пациента в год до 0 ($p < 0,001$) и госпитализаций с $0,57 \pm 0,9$ до 0 ($p = 0,007$). Качество жизни по AQLQ повысилось с $3,48 \pm 1,05$ (95% ДИ 2,73–4,24) до $5,59 \pm 0,88$ (95% ДИ 4,96–6,22) баллов ($p < 0,001$). Количество эозинофилов крови снизилось с 442 (Q1–Q3: 336–853) до 90 кл/мкл (Q1–Q3: 73–117) ($p < 0,001$). Наблюдалось увеличение ОФВ₁ с $63,9 \pm 24,2\%$ (95% ДИ 46,6–81,2) до $80,5 \pm 18,3\%$ (95% ДИ 67,4–93,6) ($p = 0,015$). По опроснику SNOT-22 получено снижение на 33 пункта — с 45 ± 30 до 22 ± 15 ($p = 0,006$), по ВАШ — на 5 баллов: с 8 (Q1–Q3: 5–8) до 3 (Q1–Q3: 3–5) ($p = 0,017$).

Заключение. По результатам исследования наблюдались улучшение контроля над астмой, уменьшение количества обострений бронхиальной астмы, улучшение качества жизни по AQLQ. Выявлено также статистически значимое снижение уровня эозинофилов в периферической крови и улучшение функции внешнего дыхания. Со стороны сопутствующих воспалительных заболеваний носа отмечалось существенное улучшение носового дыхания, подтверждаемое данными опросников SNOT-22 и ВАШ.

Ключевые слова: тяжёлая бронхиальная астма; хронический полипозный риносинусит; иммунобиологическая терапия; генно-инженерные биофармацевтические препараты; меполизумаб.

Как цитировать

Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Киселева Д.В. Эффективность анти-IL-5 терапии меполизумабом тяжёлой бронхиальной астмы и сопутствующих воспалительных заболеваний носа в реальной клинической практике // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 1. С. 67–79. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1519>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1519>

Efficacy of anti-IL-5 therapy with mepolizumab for severe bronchial asthma and concomitant inflammatory nasal diseases in real clinical practice

Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov, Darina V. Kiseleva

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: T2 inflammation underlies nonallergic eosinophilic severe bronchial asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Existing targeted anti-IL-5 drugs can improve the clinical and functional parameters in patients with a combination of severe asthma and CRSwNP.

AIM: To evaluate mepolizumab efficacy in patients with nonallergic severe asthma and concomitant inflammatory nasal diseases in real clinical practice.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted without a control group, by comparing related populations (before–after analysis) and based on the Sverdlovsk regional register of adult patients with severe asthma and concomitant inflammatory nasal diseases. The primary endpoints were asthma control achievement (ACT questionnaire) and a decrease in the proportion of patients with uncontrolled severe asthma. The number of asthma exacerbations, emergency calls and hospitalizations, quality of life according to the AQLQ questionnaire, peripheral blood eosinophil level, and respiratory function (the volume of forced exhalation in the first second, the forced vital capacity of the lungs, as well as the ratio of these parameters) were also assessed. The dynamics of nasal symptoms was assessed using the SNOT-22 questionnaire and visual analog scale.

RESULTS: During 12 months of therapy with mepolizumab, the ACT score increased from 9 (Q1–Q3, 7–11) to 22 (Q1–Q3, 21–24) points ($p < 0.001$). The proportion of patients with uncontrolled asthma decreased from 100% to 10% ($p < 0.001$). The number of asthma exacerbations decreased from 3.18 ± 2.8 per patient per year to 0 ($p < 0.001$), and that of hospitalizations decreased from 0.57 ± 0.9 per patient per year to 0 ($p = 0.007$). The quality of life according to the AQLQ increased from 3.48 ± 1.05 (95% CI, 2.73–4.24) to 5.59 ± 0.88 points (95% CI, 4.96–6.22) ($p < 0.001$). The number of blood eosinophils decreased from 442 (Q1–Q3, 336–853) to 90 (Q1–Q3, 73–117) cells/ μL ($p < 0.001$). There was increase in FEV_1 from $63.9\% \pm 24.2\%$ (95% CI, 46.6–81.2) to $80.5\% \pm 18.3\%$ (95% CI, 67.4–93.6) ($p = 0.015$). Decreases in the SNOT-22 questionnaire score by 33 points, from 45 ± 30 to 22 ± 15 ($p = 0.006$), and in the visual analog scale score by 5 points, from 8 (Q1–Q3, 5–8) to 3 (Q1–Q3, 3–5) ($p = 0.017$), were also noted.

CONCLUSIONS: Based on the study results, there were asthma control improvement, a decrease in asthma exacerbations, and quality of life improvement according to the AQLQ. A statistically significant decrease in the number of peripheral blood eosinophils and respiratory function improvement were also revealed. In patients with concomitant inflammatory nasal diseases, significant improvement in nasal breathing was noted, which was confirmed by the scores of the SNOT-22 questionnaire and visual analog scale.

Keywords: severe bronchial asthma; chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; targeted therapy; biologicals; mepolizumab.

To cite this article

Naumova VV, Beltyukov EK, Kiseleva DV. Efficacy of anti-IL-5 therapy with mepolizumab for severe bronchial asthma and concomitant inflammatory nasal diseases in real clinical practice. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(1):67–79. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1519>

List of abbreviations

LTRA — leukotriene receptor antagonist
 IDN — inflammatory diseases of the nose
 LAMA — long-acting muscarinic antagonist
 LABA — long-acting beta2-agonist
 ICS — inhaled corticosteroids
 INCS — intranasal corticosteroids
 SABA — short-acting beta2-agonist

SCS — systemic corticosteroids
 EMS — emergency medical services
 SA — severe asthma
 CRSwNP — chronic rhinosinusitis with nasal polyps
 CRS — chronic rhinosinusitis
 IL — interleukin

BACKGROUND

Severe asthma (SA) affects up to 10% of all asthma patients [1], accounts for significant expenses to healthcare systems owing to disability of patients and high-treatment costs. In 40% of these patients, SA is combined with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) [2–4], which significantly impairs patients' quality of life.

Since the underlying cause of SA combined with CRSwNP is type 2 inflammation, biologics that block interleukin (IL)-4, IL-5, and IL-13 are used to treat this condition. IL-5-blocking biologics include mepolizumab. The efficacy of mepolizumab in patients with SA was evaluated in large trials (randomized controlled or observational cohort studies that involved more than 300 patients) [3–8], meta-analyses [9], as well as real-life studies with up to 50 participants [10–14] that specifically included patients with SA and CRSwNP.

Omalizumab, the first biologic to treat SA, was registered in the Russian Federation in 2007. Mepolizumab was introduced in 2019 in the Sverdlovsk region.

The aim of this study is to evaluate the effectiveness of mepolizumab in patients with severe nonallergic (eosinophilic) asthma and concomitant inflammatory diseases of the nose (IDN) in clinical practice.

MATERIALS AND METHODS

Study design

An open, nonrandomized prospective study was conducted in clinical practice in real-life. The study was conducted without a control group by comparing associated populations (prepost analysis).

Eligibility criteria and conditions

The efficacy study of mepolizumab was based on the regional registry of adult patients (18 years of age and older) with SA and concomitant IDN. Registration of adult patients with SA has been conducted in the Sverdlovsk region since 2016. Upon inclusion of patients in the register, the diagnosis of SA was verified according to the following criteria of the American Thoracic Society and European Respiratory Society

(ATS/ERS, 2014) [15] and its subsequent amendments [1, 16]: patients with uncontrolled asthma despite treatments of comorbidities and maximum adherence to optimized therapy (GINA steps 4 or 5), or patients who lost asthma control when they attempted to reduce therapy.

The selection of patients for the register was conducted on the basis of the Sverdlovsk Region Ministry of Health orders dated January 24, 2014 (No. 64-O) and January 23, 2015 (No. 73-o/17¹) based on which it was possible to ungroup diagnostic related groups and decentralize the provision of high-tech medical care for patients with SA. Detailed description of the immunobiological therapy organization of SA in the Sverdlovsk region was published earlier by Beltyukov et al. [17].

Study duration

Owing to the fact that mepolizumab was registered in the Russian Federation in 2018, the analysis included patients ($n=14$) enrolled in the SA register from June 2019 to July 2021. Each patient underwent initial pretreatment assessments, and at the 4th (Month 4) and 12th (Month 12) months of therapy. Thus, at the time of data analysis (October 2021), 10 patients had completed the initial, Month 4, and Month 12 evaluation visits; four patients had only completed the initial and Month 4 evaluation visits.

Description of medical interventions

Upon inclusion of patients in the register, diagnosis of SA was verified, and phenotyping of the disease was conducted. Allergy history records, skin tests with allergens, determination of specific immunoglobulin E (IgE), total IgE, and peripheral blood eosinophilic levels were used for asthma phenotyping. The Phadiatop ImmunoCAP test (henceforth referred to as Phadiatop) was also performed.

The SA atopic phenotype was determined in patients with a combination of positive allergy history and positive skin

¹ Order of the Ministry of Health of Sverdlovsk Region and the Territorial Fund for Obligatory Medical Insurance of Sverdlovsk Region dated January 23, 2015 N 73-p/17 "On the formation and maintenance of territorial registers of patients with certain diseases requiring the use of expensive drugs." Access mode: <http://docs.cntd.ru/document/561785169>. Reference date 15.01.2022.

tests, or positive allergy history and at least one positive, clinically significant, specific IgE, or positive allergy history and a positive Phadiatop test.

The eosinophilic phenotype of SA was determined by negative allergy history, negative skin tests, negative specific IgE and Phadiatop tests, and blood eosinophil levels >150 cells/ μ l [1, 18].

Mixed SA phenotype was determined by a combination of allergic and non-allergic components. Allergic components were determined by a combination of positive allergy history and positive skin tests, or positive allergy history, and at least one positive, clinically significant specific IgE, or positive allergy history and a positive Phadiatop test. Non-allergic components were determined by the late onset of asthma combined with CRSwNP or chronic rhinosinusitis (CRS), and blood eosinophils levels ≥ 330 cells/ μ L. There was also an assessment done on patient's hypersensitivity to aspirin, which in 100% of cases indicates the presence of non-allergic components. At the same time, the absence of hypersensitivity to aspirin does not exclude the non-allergic component.

The reason for inclusion of CRSwNP and CRS for non-allergic components of mixed SA was the frequency analysis of CRSwNP and CRS in the group of patients with non-allergic SA (J45.1, $n=32$), which demonstrated that 26 (81.3%) patients had CRS with/without polyps and no allergic rhinitis.

The reason for inclusion of blood eosinophilic levels >330 cells/ μ l in the criteria of non-allergic components of mixed SA was the receiver operating characteristic analysis of non-allergic asthma probability that dependent on the level of eosinophils in peripheral blood.

Allergic rhinitis was diagnosed on the basis of clinical and allergological assessments in accordance with clinical guidelines on allergic rhinitis validated in 2018 (and amended subsequently) [19, 20].

Diagnosis of CRSwNP and CRS without polyps was made on the basis of clinical data, including otorhinolaryngologist examination and a computed tomography scan of the paranasal sinuses.

Mepolizumab was prescribed subcutaneously at a dose of 100 mg once every 4 weeks in a clinical setting according to the instructions.

Primary outcome of the study

As the primary endpoint in the evaluating of the effectiveness of mepolizumab therapy, the achievement of asthma control (Asthma Control Test, ACT) and decrease in the proportion of patients with uncontrolled SA were assessed.

Additional study outcomes

Secondary endpoints were the number of asthma exacerbations, emergency medical service (EMS) calls and hospitalizations, the need for short-acting beta-agonists (SABA), volume of therapy, quality of life according to the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), eosinophilic

levels in peripheral blood, pulmonary functional tests — which included forced expiratory volume in the first second (FEV1), forced vital capacity (FVC), as well as the ratio of these parameters (FEV1/FVC) — and safety assessments (adverse events). The dynamics of the patients' statuses with IDN was assessed based on a 22-item questionnaire Sinonasal Outcome Test (SNOT-22) and a visual analog scale (VAS).

Outcome registration methods

The level of asthma control was determined by the number of AST points: 5–19 points for uncontrolled asthma, 20–24 points for partially controlled asthma, and 25 for controlled asthma.

In addition to the ACT, patients completed the AQLQ, SNOT-22, and VAS questionnaires at each evaluation visit; then, they underwent clinical blood tests which involved eosinophilic counts and spirometry tests, and data were collected on the number of asthma exacerbations, EMS calls, hospitalizations, volume of therapy, and adverse events.

Ethical review

The creation of the SBA register and the management of patients based on its use were approved by the local ethics committee of the FSBEI HE Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Yekaterinburg, Russian Federation, Protocol No. 8 dated 10/25/2019). Upon inclusion in the register, all patients signed an informed consent for the use of their medical data for scientific purposes. This study will also be included in a doctoral thesis for a habilitation degree in Medicine, approved by the local ethics committee of the FSBEI HE Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Yekaterinburg, Russian Federation, protocol No. 8 of 11/20/2020). The study was conducted in accordance with the principles stated in the Declaration of Helsinki.

Statistical analysis

Statistical analysis was conducted using StatTech (version 2.4.8, LLC StatTech, City, Russian Federation). The sample size was not calculated because the study was conducted in real-life clinical practice based on a patient register.

Quantitative indicators were evaluated for compliance to normal distribution using the Shapiro–Wilk test (with <50 subjects). Quantitative indicators compliant to the normal distribution were described using arithmetic means (M), standard deviations, and 95% confidence interval limits (95% CI). In the case in which the distribution was not normal, quantitative data were described using the median (Me) and lower and upper quartiles (Q1–Q3).

Categorical data were described with absolute values and percentages.

For comparison of three or more related groups according to normally distributed quantitative traits, one-way repeated measurements analysis of variance was

used. Statistical significance of changes in the indicator over time was estimated using Pillai's Trace. Post-hoc analyses were performed using paired Student's t-test with Holm's correction.

The Wilcoxon test was used to compare non-normally distributed quantitative indicators in two related groups.

For comparison of three or more dependent populations, the distribution which differed from the normal one was determined based on the nonparametric Friedman test with post-hoc comparisons using the Wilcoxon's test with Holm's correction, and applied.

Comparison of binary indicators characterizing more than two related populations was performed using Cochran's Q-test. Post-hoc analysis was performed using the McNemar test with Holm's correction.

RESULTS

Objects (participants) of the study

As of October 2021, the registry included 14 patients with SA who had been receiving mepolizumab for at least 4 months. This group was dominated by women (78.6%) and the non-allergic asthma phenotype (85.7%) (Table 1). The mean age was 60 years (Q1–Q3: 54–67). The mean age at the time asthma was diagnosed was 42.5 years (Q1–Q3:

38–51.8). The diagnosis of asthma was identified at younger ages in patients without concomitant IDN. Concomitant IDNs were predominantly represented by chronic rhinosinusitis (71.4%): CRSwNP ($n=9$), CRSwNP + allergic rhinitis ($n=1$), and CRS without polyps ($n=1$) (see Table 1).

Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs was more frequently observed in the group of patients with CRSwNP (35.7%). Mean Phadiatop and total IgE values were 0.1 PAU/L (Q1–Q3: 0.02–0.84) and 91 IU/mL (Q1–Q3: 49.7–333) respectively.

Primary study results

The achievement of SA control was assessed using AST. Prepost analysis showed an increase in the number of points according to AST at the 4th month of therapy with the trend remaining the same up until the 12th month ($p < 0.001$). Accordingly, the proportion of patients with uncontrolled asthma decreased from 100% initially to 40% at 4 months of therapy, and to 10% at 12 months ($p < 0.001$) (Fig. 1).

Additional study results

With an increase in the proportion of patients with controlled asthma, the need for SABA decreased ($p < 0.001$) (Fig. 2a).

Table 1. Characteristics of patients in the register with severe asthma and concomitant inflammatory nasal diseases who received mepolizumab

Indicators	Total $n=14$	AR $n=1$	CRSwNP $n=9$	AR + CRSwNP $n=1$	CRS without polyps $n=1$	No IDN $n=2$
Women, n (%)	11 (78.6)	1 (7.1)	7 (50)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)
Men, n (%)	3 (21.4)	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	1 (7.1)
Mean age, years, Me (Q1–Q3)	60 (54–67)	67	63 (59.5–67.3)	42.5 (42.3–42.8)	54	52.5 (45.8–59.3)
Mean age at diagnosis of asthma, years, Me (Q1–Q3)	42.5 (38–51.8)	55	47.5 (43.3–53.3)	36.5 (35.3–37.8)	38	19.5 (15.8–23.3)
Asthma phenotype J45.1, n (%)	12 (85.7)	0	9	1	1	2
Asthma phenotype J45.8, n (%)	2 (14.3)	1	0	0	0	0
BMI, kg/m ² , Me (Q1–Q3)	30.6 (28.2–32.2)	30.67	29.7 (27.9–32.4)	27.5 (25.3–29.7)	39.25	31.5 (31.0–31.9)
NSAIDs intolerance, n (%)	7 (50)	0	5 (35.7)	0	1 (7.1)	1 (7.1)
Smoking, n (%)	3 (21.4)	0	1	1	0	1
Total IgE, ME/л, Me (Q1–Q3)	91 (49.7–333)	-	-	-	-	-
Phadiatop, PAU/l, Me (Q1–Q3)	0.1 (0.02–0.84)	-	-	-	-	-

Note: AR — allergic rhinitis, CRSwNP — chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRS — chronic rhinosinusitis, IDN — inflammatory diseases of the nose, BMI — body mass index, NSAIDs — nonsteroidal anti-inflammatory drugs median, Me — median, IgE — immunoglobulin E, Q1–Q3 — lower and upper quartiles.

For each patient, we analyzed the numbers of asthma exacerbations, EMS calls, and hospitalizations for asthma 1 year before the start of targeted therapy. Exacerbation of asthma was defined as a decline in the patient's condition, requiring an increase in therapy volume (including nebulizer therapy, systemic corticosteroid therapy) and/or hospitalization. Of the 14 patients, only one patient had no asthma exacerbation in the year prior to targeted therapy. The average number of exacerbations was 3.18 ± 2.8 per patient per year. After 4 months of mepolizumab therapy, only 3 out of 14 patients experienced one exacerbation (0.21 ± 0.4 per patient per year). The rest of the patients had no exacerbations. In the period from 4 to 12 months of therapy, none of the patients suffered asthma exacerbations ($p < 0.001$) (Fig. 3a). Prior to the initiation of mepolizumab therapy, five patients were hospitalized owing to asthma exacerbations. The average number of hospitalizations was 0.57 ± 0.9 per patient per

year. During the year after the start of mepolizumab therapy, there were no hospitalizations ($p = 0.007$). The number of EMS calls for asthma exacerbations decreased, but the trend was statistically not significant ($p = 0.086$).

The analysis revealed a statistically significant improvement in the quality of life according to the AQLQ ($p < 0.001$) (Fig. 4a).

The dynamic trend study of peripheral blood eosinophil counts revealed a statistically significant decrease in eosinophils at the 4th and 12th months of therapy compared with the initial level ($p < 0.001$) (Fig. 3b).

During the analysis of spirometry parameters, a statistically significant increase in FEV1 was noted from $63.9\% \pm 24.2\%$ (95% confidence interval (CI) 46.6–81.2) to $80.5\% \pm 18.3\%$ (95% CI 67.4–93.6); $p = 0.015$ (Fig. 3c). No statistically significant changes in FVC and FEV1/FVC were detected.

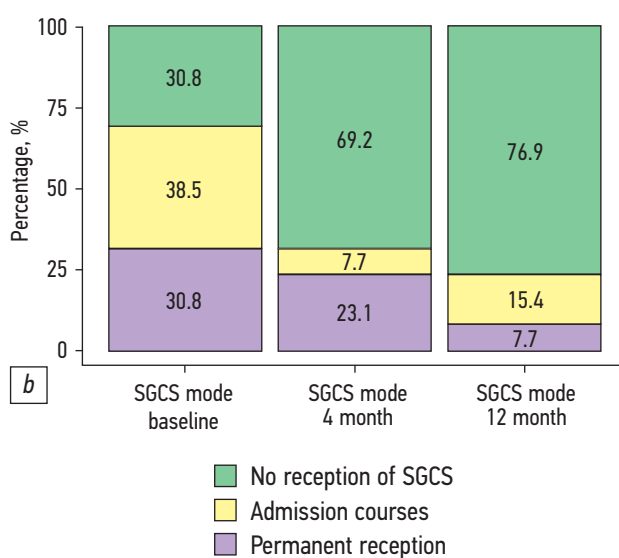
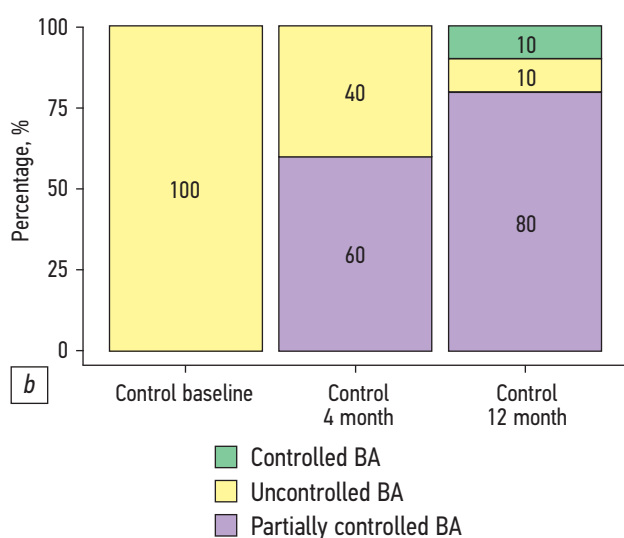
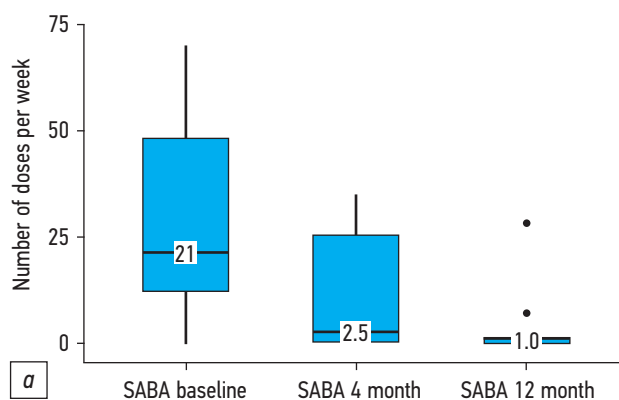
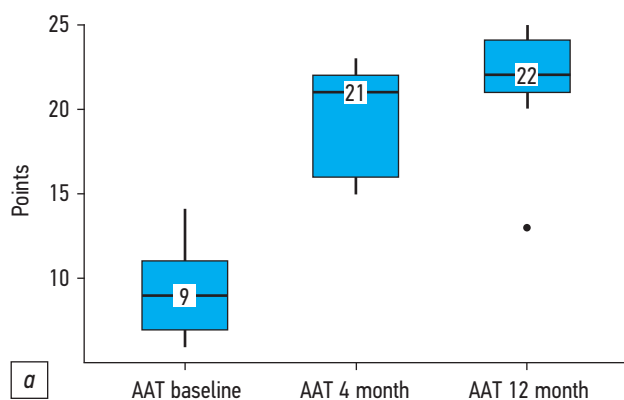


Fig. 1. Primary results of the study: *a* — changes of AAT scores ($p_{\text{total}} < 0.001$; $p_{\text{AAT baseline} - \text{AAT 4 month}} = 0.020$; $p_{\text{AAT baseline} - \text{AAT 12 month}} = 0.006$); *b* — asthma control level trend ($p_{\text{total}} < 0.001$; $p_{\text{control baseline} - \text{control 4 month}} = 0.043$; $p_{\text{control baseline} - \text{control 12 month}} = 0.004$).
Note: AAT — aspartate aminotransferase, BA — bronchial asthma.

Fig. 2. Additional research results: *a* — trend of SABA demand ($p_{\text{total}} < 0.001$; $p_{\text{SABA baseline} - \text{SABA 4 month}} = 0.035$; $p_{\text{SABA baseline} - \text{SABA 12 month}} = 0.002$); *b* — trend of use mode of systemic corticosteroids ($p_{\text{SGCS mode baseline} - \text{SGCS mode 12 month}} = 0.032$).
Note: SABA — short-acting β_2 -agonists, SGCS — systemic corticosteroids.

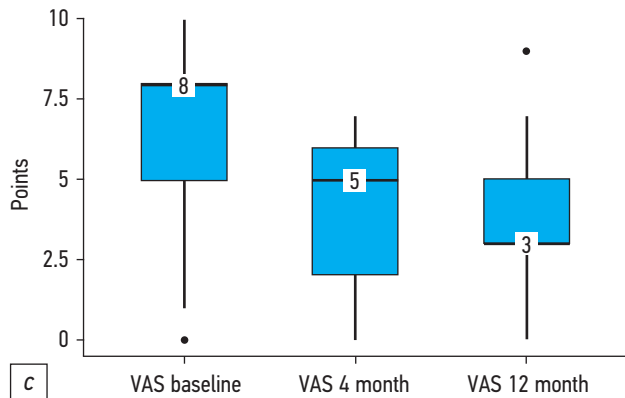
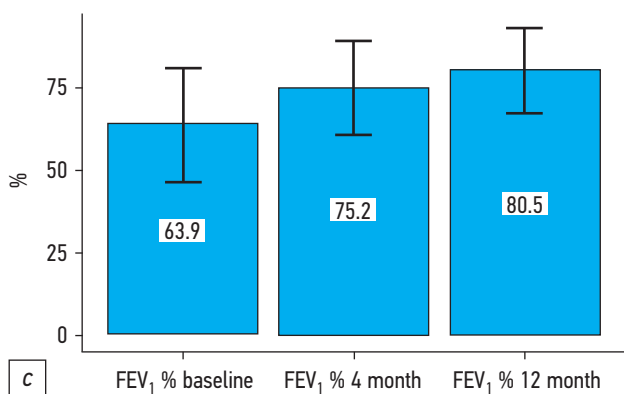
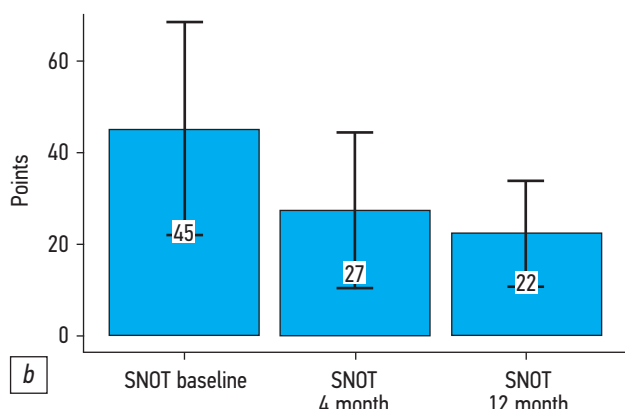
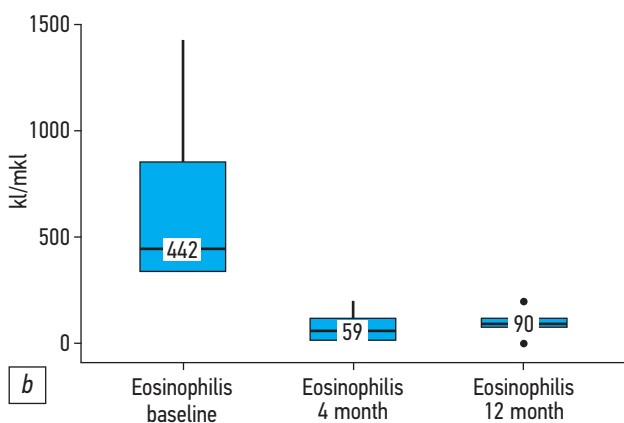
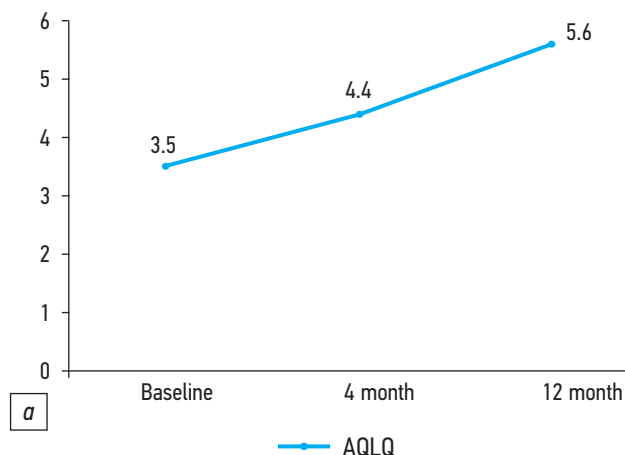
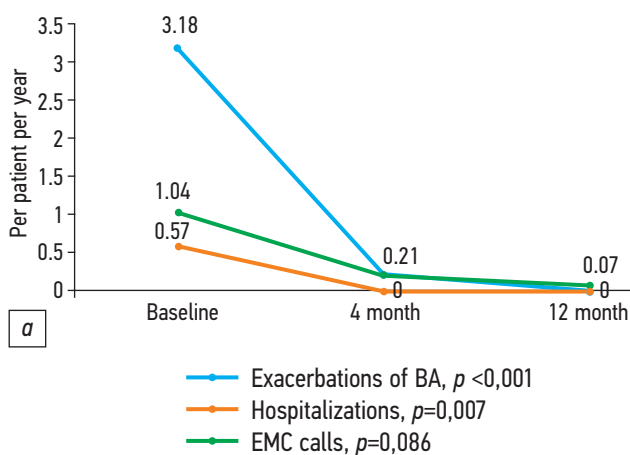


Fig. 3. Additional research results: *a* — asthma exacerbations trend, hospitalizations and emergency medicine services (EMS) calls due to asthma exacerbations; *b* — blood eosinophilic level trend ($p_{total} < 0.001$; $p_{Eosinophils\ baseline - Eosinophils\ 4\ month} = 0.007$; $p_{Eosinophils\ baseline - Eosinophils\ 12\ month} = 0.008$); *c* — FEV₁ trend, % ($p = 0.015$).

Note: BA — bronchial asthma; EMC — emergency medical care; FEV₁ — volume of forced exhalation in the first second.

Fig. 4. Additional study results: *a* — trend of quality of life according to AQLQ ($p_{total} < 0.001$; $p_{AQLQ\ 12\ month - AQLQ\ 4\ month} = 0.005$; $p_{AQLQ\ 12\ month - AQLQ\ baseline} < 0.001$; $p_{AQLQ\ 4\ month - AQLQ\ baseline} = 0.005$); *b* — trend of SNOT-22 scores ($p_{total} = 0.006$; $p_{SNOT\ 12\ month - SNOT\ baseline} = 0.037$; $p_{SNOT\ 4\ month - SNOT\ baseline} = 0.037$); *c* — VAS scores trend ($p = 0.017$).

Assessment of nasal pathology over time was conducted using SNOT-22 and VAS. Prepost analysis revealed a significant decrease in SNOT-22 and VAS scores ($p = 0.006$ and $p = 0.017$, respectively), which indicated an improvement in nasal breathing function (Figs. 4b, 4c).

At the time of inclusion in the register, all patients received basic therapy equivalent to the 4th and 5th GINA steps. However, initially, only one patient received two-component therapy (ICS + LABA), four patients received five-component therapy, four patients received four-component therapy, and

five patients received three-component therapy (Table 2). By the 12th month of treatment with mepolizumab, there was a decrease in the number of patients who received 4–5 drugs, and an increase in the number of patients who received two- and three-component therapy. These small samples were not statistically processed.

In the analysis of inhaler therapy, the number of patients who received high doses of inhaled corticosteroids (ICS) decreased from 50% to 40%, but there were patients who switched to low doses of ICS ($p=0.22$) (Fig. 5). Before the onset of biological therapy, approximately 64% of patients received systemic corticosteroids (SCS): patients on permanent therapy and those on SCS courses during exacerbations were taken into

account. By the 12th month of treatment with mepolizumab, the number of patients who required SCS decreased to 27.3% ($p=0.115$) (see Fig. 5). A decreasing trend in the proportion of patients who received antileukotriene drugs (LTRA) was observed. However, as in the case of long-acting muscarinic antagonists, there were no statistically significant changes in the administration of LTRA.

Statistically significant changes in the regimen of SCS administration were registered: three out of four patients managed to stop the continuous use of SCS by the 12th month of therapy. Three out of five patients stopped using SCS during exacerbations. In general, by the 12th month of therapy, 76.9% of patients did not use SCS ($p=0.032$) (Fig. 2b).

Table 2. Characteristics of basic therapy of patients with severe asthma who received mepolizumab

Basic asthma therapy		Initially <i>n</i> =14	Four months <i>n</i> =14	Twelve months <i>n</i> =10
Two-component	ICS + LABA	1	3	4
	ICS + LABA + LTRA	2	2	2
Three-component	ICS + LABA + LAMA	1	4	2
	ICS + LABA + SCS	2	1	1
	ICS + LABA + LTRA + LAMA	0	1	0
Four-component	ICS + LABA + LTRA + SCS	2	1	0
	ICS + LABA + LAMA + SCS	2	1	0
Five-component	ICS + LABA + LAMA + LTRA + SCS	4	1	1

Note: ICS — inhaled corticosteroids, LABA — long-acting β_2 -agonists, LTRA—leukotriene receptor antagonists, LAMA—long-acting muscarinic antagonists, SCS — systemic corticosteroids.

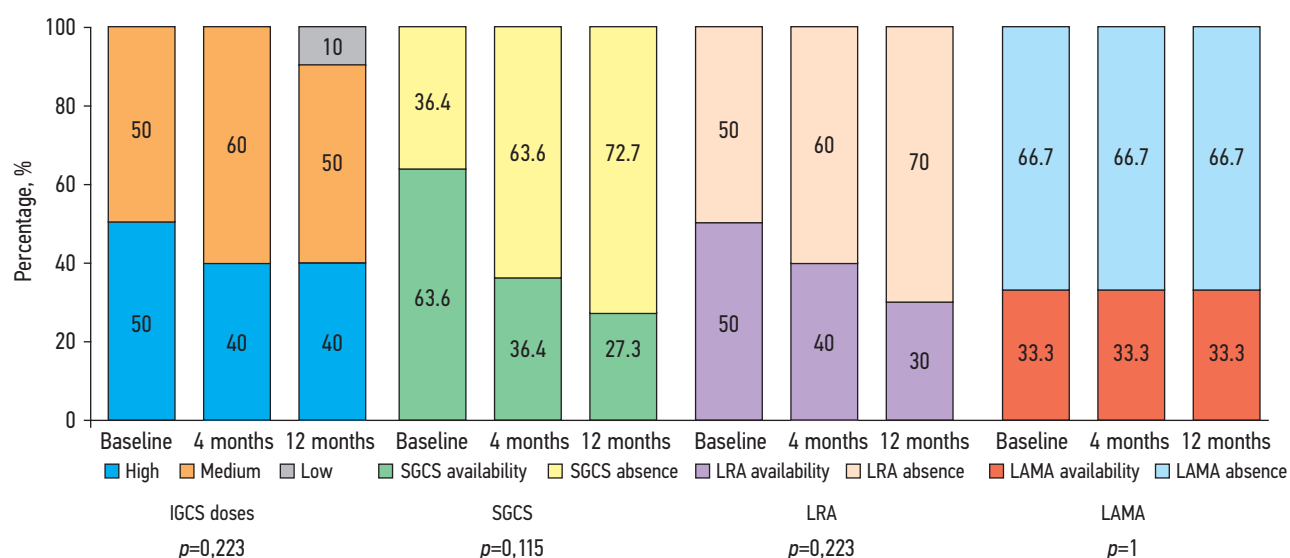


Fig. 5. Trend of basic therapy volume in patients with severe asthma receiving mepolizumab.

Note: IGCS — inhaled glucocorticosteroids, SGCS — systemic corticosteroids, LRA — leukotriene receptor antagonist, LAMA — long-acting muscarinic antagonist.

Adverse events

In four (28.6%) out of 14 patients, one adverse event was observed after the administration of mepolizumab (weakness, dizziness, fever, rash). No combined effects were observed. All events were of mild severity, did not require additional therapy, and did not lead to refusal of treatment. Undesirable effects stopped on their own within a few hours to a day after the onset.

DISCUSSION

Summary of the primary study results

Following 12 months of mepolizumab use among patients with severe asthma and IDN, it became possible to reduce the proportion of patients with uncontrolled asthma from 100% at baseline to 10% at 12 months ($p < 0.001$). An increase in the disease control rate was associated with a decrease in the exacerbation frequency, EMS calls and hospitalizations, improvement in the quality of life, and respiratory function, and decrease in nasal symptoms.

Discussion of the primary study results

The majority of our samples from the register were mainly from women (78.6%). In large studies with more than 300 patients, women were the majority (proportions ranged from 58 to 62%) [4, 8, 9]. In studies with small samples (up to 50 patients) there was no clear gender prevalence: in some of these samples men were the majority (54%–55%) [10, 13], but in others, women were the majority (70%–81%) [11, 14].

It should be noted that nondomestic studies of mepolizumab effectiveness included patients with severe eosinophilic asthma caused by both non-allergic and allergic components. Investigators pointed to sensitization (positive skin tests and/or sIgE) in 70%–97.3% [4, 8, 11, 12] or atopic comorbidities in 37%–64% of enrolled patients (including respiratory allergy, hay fever, or atopic dermatitis) [2, 4, 10]. We selected patients who were primarily associated with non-allergic mechanisms for mepolizumab treatments. Only two (14.3%) patients had allergic rhinitis and pollen sensitization that cannot constitute the predominant component in severe, year-round manifestations of asthma.

The age at which asthma was diagnosed in our patients was 42.5 years. This is above the age registered in other studies. For example, Yilmaz et al. [14] reported the asthma onset at 15 years of age, while Harvey et al. [8] at the age of 26. In 64% of patients included in randomized controlled trials (RCTs) MENSA and MUSCA, asthma was diagnosed before the age of 40, and in 36% of the patients with ages >40 years [9]. This difference in nondomestic studies may be conditioned by the inclusion of patients with severe allergic asthma characterized by an earlier onset. This is also the reason for higher values of total IgE levels (137.5–485 IU/ml) [8, 10, 11] compared with the data in our study (91 IU/ml; Q1–Q3: 49.7–333).

In most studies, the average age of patients was in the range of 50.4–56.3 years [4, 9–13], average body mass index (BMI) was in the range of 22.8–28.7 kg/m² [4, 10–12], and 35.5%–45.8% of patients suffered from obesity [8, 12]. In general, patients in our sample were older than 60 years (Q1–Q3: 54–67), with higher BMI values (30.6 kg/m²; Q1–Q3: 28.2–32.2). Obesity in our study was observed in nine (64.3%) patients out of 14. The research study conducted by Harvey et al. [8] also included older patients (59.6 (Q1–Q3: 49.9–68.3) years) with higher BMI values (29.5 kg/m² (25.3–34.5)).

In a small number of studies in real-life clinical practice, hypersensitivity to aspirin was variable, and yielded the following outcomes: 10% [10], 63% [14], and 100% [13].

CRSwNP occurred in patients with SA in 38%–42.6% of cases according to the scientific literature [2–4]. Individual data on allergic rhinitis are rare. In patients selected by us for mepolizumab treatment, CRSwNP and CRS without polyps were accompanied by SA in 71.4% of cases. Allergic rhinitis was also identified ($n=1$), and only 2 (14.3%) out of 14 patients did not have IDN.

Control assessments

Only 30% of patients had good asthma control at baseline as described by the meta-analysis of two RCTs [9]. In large studies, changes in level control were registered using the Asthma Control Questionnaire (ACQ). The results showed a significant decrease in the number of points (increase in asthma control) in all analyzed research publications [4, 8, 9]. In a small number of studies, control was assessed using AST [10–12, 14]. This selection of questionnaires was determined based on the fact that ACQ was convenient for RCTs, while AST is more suitable for routine practice [21]. Initially, in our study, patients had lower mean AST scores equal to nine points (Q1–Q3: 7–11) compared with other studies which registered ACT scores in the range of 11.9–15.2 points [10–12, 14]. This difference is likely due by the fact that in our group of patients with SA, non-allergic eosinophilic asthma that is more severe than allergic asthma dominated. At the same time, 100% of patients had uncontrolled asthma. However, by the 12th month of mepolizumab therapy, we recorded an increase in AST scores of up to 22 points (Q1–Q3: 21–24), which did not contradict the results of other researchers — 19.5–22.3 points [10–12], and achieved an increase in proportion of controlled asthma (AST 20–25) to 90%.

In the considered studies [3–9, 10–14], there was no decrease in the use of SABA during effective targeted therapy, while it is recognized to be one of the indicators of improved disease control. In our study, the use of SABA decreased on average from 21 doses per week (Q1–Q3: 12.2–48.1) to one dose per week (Q1–Q3: 0–1).

Exacerbations

Before the mepolizumab prescription, the number of exacerbations was 4.63–6.0 per patient per year according to different authors [2, 4, 10–12], which is higher than our

results (3.18 ± 2.8 exacerbations per patient per year). Possible reasons for this controversy are the underdiagnosis of asthma exacerbations and the lack of medical help-seeking. However, a statistically significant decrease (which reached zero) in the number of SA exacerbations, including those who required hospitalization by the 12th month of mepolizumab therapy corresponded to global indicator values in the range of 0–2.9 per patient per year according to our study [2, 4, 10–12]. Decrease in EMS calls was not statistically significant due to the small sample size.

Quality of life

MENSA and MUSCA RCTs used St. George's Respiratory Questionnaire for patients with respiratory diseases [6, 7]. In a number of studies, the quality of life was assessed using AQLQ [8, 22, 23]. At the 6th month of mepolizumab therapy, the total AQLQ scores increased by 1.24 [22] and by 1.6 [8] points. Haldar et al. [23] described an increase in the scores by 0.55 by the 12th month of therapy. We registered an increase of 2.1 points after one year of treatment with mepolizumab.

Eosinophils

The mechanism of mepolizumab action involves blocking IL-5, which leads to decreased levels of peripheral blood eosinophils. We observed a significant decrease in eosinophils from 442 (Q1–Q3: 336–853) to 90 cells/ μ L (Q1–Q3: 73–117) by the 12th month of mepolizumab therapy. This effect was observed in all ongoing studies [2, 4, 8, 10–14, 24]. At the same time, the initial eosinophilic levels were higher in studies that specifically recruited patients with SA and CRSwNP (864–1393 cells/mcL) [10, 11, 14, 24] compared with those that included samples of patients with SA alone (370–791 cells/mcL) [10, 11, 14, 24]. μ l) [2, 4, 8, 12]. The level of eosinophils decreased to 49.5–177 cells/ μ l after 1 year of mepolizumab use [2, 4, 8, 10–14, 24].

FEV₁

Improvement in respiratory function also took place in all studies. Indeed, some authors registered an increase in FEV₁ from 63%–71.4% initially to 70%–84.6% in the 12th month of therapy [2, 12–14], which corresponds to our results. We did not obtain statistically significant changes in FVC and FEV₁/FVC, probably due to the insufficient number of observations.

SNOT-22

When assessing the changes in nasal condition, we registered a significant decrease of 33 points on SNOT-22, which corresponds to the minimum significant difference of 8.9 points identified during the questionnaire validation [25]. Nasal condition improvement in patients with SA who received mepolizumab has also been observed by other investigators. For example, Kurosawa et al. [13] registered a statistically significant decrease of 18 points on SNOT-22, while Detoraki et al. [10] registered a decrease by 21.8 points.

Volume of therapy

Upon analyzing the volume of basic therapy for SA, we registered a decreasing trend in the number of patients who received four and five drugs. As soon as the 4th month of mepolizumab treatment was reached, most patients switched to the use of two or three basic therapy drugs. Small sample sizes did not allow us to conclude on the statistical significance of these changes.

According to various researchers, "steroid addiction" among patients with SA ranges from 47% to 92.8% [2, 8, 12]. When mepolizumab was prescribed, the number of patients who required permanent TCS decreased by 43%–51.7% a year [2, 4, 11, 12]. In our study, 30.8% of patients took TCS on a continuous basis, and another 38.5% of patients required the prescription of TCS during exacerbations. By the 12th month of therapy, the number of patients on continuous TCS therapy decreased by 23.1%, and the number of patients who required TCS during asthma exacerbation decreased by the same amount.

Study limitations

When we planned and conducted the study, the sample sizes required to achieve the required statistical power were not calculated. Therefore, participants' samples collected during the study could not be considered sufficiently representative. This did not allow the extrapolation of the results and their interpretation to the general population of similar patients. Study limitations are also associated with the absence of the control group and the small sample sizes, which are attributed to the fact that the study was conducted in real-life clinical practice. We did not assess polyp sizes visually.

CONCLUSION

Following one year of mepolizumab treatment in patients with SA and concomitant IDN, there was a significant improvement in asthma control, a decrease in the number of asthma exacerbations, a decrease in the need for emergency drugs, a decrease in the proportion of patients who required SCS, and an improvement in the quality of life according to AQLQ. A statistically significant decrease in the peripheral blood eosinophilic levels and an improvement in respiratory function were also registered. With regard to concomitant IDN, there was a significant improvement in nasal breathing, as confirmed by SNOT-22 and VAS data.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. V.V. Naumova — design of the study, collection, processing and analysis of the obtained data and literary sources, writing of the text of the article; E.K. Beltyukov — concept,

organization and design of the study, editing of the text of the article; D.V. Kiseleva — data collection, writing of the text of the article. All authors made a substantial contribution to the conception of

the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

REFERENCES

- Global Initiative for Asthma. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. v. 2.0, April 2019. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>. Accessed: 15.01.2022.
- Taillé C, Chanez P, Devouassoux G, et al. Mepolizumab in a population with severe eosinophilic asthma and corticosteroid dependence: Results from a French early access programme. *Eur Res J*. 2020;55(6):1902345. doi: 10.1183/13993003.02345-2019
- Heffler E, Blasi F, Latorre M, et al. The Severe Asthma Network in Italy: findings and perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1462–1468. doi: 10.1016/j.jaip.2018.10.016
- Harrison T, Canonica GW, Chupp G, et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis. *Eur Res J*. 2020;56(4):2000151. doi: 10.1183/13993003.00151-2020
- Trojan TD, Bird AJ. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2013;132(Suppl 1):S48–S48. doi: 10.1542/peds.2013-2294bbbb
- Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Res Med*. 2017;5(5):390–400. doi: 10.1016/s2213-2600(17)30125-x
- Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *New England J Med*. 2014;371(13):1198–1207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290
- Harvey ES, Langton D, Katelaris C, et al. Mepolizumab effectiveness and identification of super-responders in severe asthma. *Eur Res J*. 2020;55(5):1902420. doi: 10.1183/13993003.02420-2019
- Lemiere C, Taillé C, Lee JK, et al. Impact of baseline clinical asthma characteristics on the response to mepolizumab: a post hoc meta-analysis of two Phase III trials. *Respiratory Research*. 2021;22(1):184. doi: 10.1186/s12931-021-01767-z
- Detoraki A, Tremante E, D'Amato M, et al. Mepolizumab improves sino-nasal symptoms and asthma control in severe eosinophilic asthma patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps: a 12-month real-life study. *Therapeutic Adv Res Dis*. 2021;15:175346662110093. doi: 10.1177/17534666211009398
- Numata T, Nakayama K, Utsumi H, et al. Efficacy of mepolizumab for patients with severe asthma and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *BMC Pulmonary Med*. 2019;19(1):176. doi: 10.1186/s12890-019-0952-1
- Crimi C, Campisi R, Cacopardo G, et al. Real-life effectiveness of mepolizumab in patients with severe refractory eosinophilic asthma and multiple comorbidities. *World Allergy Org J*. 2020;13(9):100462. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100462
- Kurosawa M, Ogawa K, Sutoh E. Favorable clinical efficacy of mepolizumab on the upper and lower airways in severe eosinophilic asthma: A 48-week pilot study. *Eur Annals Allergy Clin Immunol*. 2019;51(5):213–221. doi: 10.23822/eurannaci.1764-1489.94
- Yilmaz İ, Türk M, Bahçecioğlu S, et al. Efficacy of mepolizumab treatment in oral corticosteroid-dependent severe eosinophilic asthma patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Single center, real life study. *Turkish J Med Sci*. 2020;44(2):433–441. doi: 10.3906/sag-1912-62
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Res J*. 2013;43(2):343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, updated 2018. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>. Accessed: 15.01.2022.
- Belyukov EK, Shelyakin VA, Naumova VV, et al. Organization of immunobiological therapy of severe bronchial asthma in the Sverdlovsk region. *Russ Allergol J*. 2021;18(1):6–17. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1414an
- Buhl R., Humbert M., Bjermer L., et al. Expert group of the European Consensus Meeting for Severe Eosinophilic Asthma. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Res J*. 2017;49(5):1700634. doi: 10.1183/13993003.00634-2017
- Ilina NI, Kurbacheva OM, Pavlova KS, Polner SA. Federal clinical recommendations. Allergic rhinitis. *Russ J Allergy*. 2018;15(4):43–53. (In Russ). doi: 10.36691/rja135
- The Russian Association of Allergology and Clinical Immunology, National Medical Association of Otorhinolaryngologists, the Union of Pediatricians of Russia. Clinical recommendations. Allergic rhinitis. 2020. (In Russ). Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend. Accessed: 15.01.2022.
- Korn S, Both J, Jung M, et al. Prospective evaluation of current asthma control using ACQ and ACT compared with GINA criteria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(6):474–479.e2. doi: 10.1016/j.anai.2011.09.001
- Schleich F, Graff S, Nekoe H, et al. Real-world experience with mepolizumab: does it deliver what it has promised? *Clin Exp Allergy*. 2020;50(6):687–695. doi: 10.1111/cea.13601
- Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *New England J Med*. 2009;360(10):973–984. doi: 10.1056/NEJMoa0808991
- Chan R, Rui Wen Kuo C, Lipworth B. Disconnect between effects of mepolizumab on severe eosinophilic asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1714–1716. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.009
- Hopkins C, Gillett S, Slack R, et al. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol*. 2009;34(5):447–454. doi: 10.1111/j.1749-4486.2009.01995.x

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Initiative for Asthma. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. v. 2.0, April 2019. Режим доступа: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>. Дата обращения: 15.01.2022.
2. Taillé C., Chanez P., Devouassoux G., et al. Mepolizumab in a population with severe eosinophilic asthma and corticosteroid dependence: Results from a French early access programme // *Eur Res J*. 2020. Vol. 55, N 6. P. 1902345. doi: 10.1183/13993003.02345-2019
3. Heffler E., Blasi F., Latorre M., et al. The Severe Asthma Network in Italy: findings and perspectives // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019. Vol. 7, N 5. P. 1462–1468. doi: 10.1016/j.jaip.2018.10.016
4. Harrison T., Canonica G.W., Chupp G., et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis // *Eur Res J*. 2020. Vol. 56, N 4. P. 2000151. doi: 10.1183/13993003.00151-2020
5. Trojan T.D., Bird A.J. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial // *Pediatrics*. 2013. Vol. 132, Suppl. 1. P. S48–S48. doi: 10.1542/peds.2013-2294bbbb
6. Chupp G.L., Bradford E.S., Albers F.C., et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial // *Lancet Res Med*. 2017. Vol. 5, N 5. P. 390–400. doi: 10.1016/s2213-2600(17)30125-x
7. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D., et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma // *New England J Med*. 2014. Vol. 371, N 13. P. 1198–1207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290
8. Harvey E.S., Langton D., Katelaris C., et al. Mepolizumab effectiveness and identification of super-responders in severe asthma // *Eur Res J*. 2020. Vol. 55, N 5. P. 1902420. doi: 10.1183/13993003.02420-2019
9. Lemiere C., Taillé C., Lee J.K., et al. Impact of baseline clinical asthma characteristics on the response to mepolizumab: a post hoc meta-analysis of two Phase III trials // *Respiratory Research*. 2021. Vol. 22, N 1. P. 184. doi: 10.1186/s12931-021-01767-z
10. Detoraki A., Tremante E., D'Amato M., et al. Mepolizumab improves sinonasal symptoms and asthma control in severe eosinophilic asthma patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps: a 12-month real-life study // *Therapeutic Adv Res Dis*. 2021. Vol. 15. P. 17534666211009398. doi: 10.1177/17534666211009398
11. Numata T., Nakayama K., Utsumi H., et al. Efficacy of mepolizumab for patients with severe asthma and eosinophilic chronic rhinosinusitis // *BMC Pulmonary Med*. 2019. Vol. 19, N 1. P. 176. doi: 10.1186/s12890-019-0952-1
12. Crimi C., Campisi R., Cacopardo G., et al. Real-life effectiveness of mepolizumab in patients with severe refractory eosinophilic asthma and multiple comorbidities // *World Allergy Org J*. 2020. Vol. 13, N 9. P. 100462. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100462
13. Kurosawa M., Ogawa K., Sutoh E. Favorable clinical efficacy of mepolizumab on the upper and lower airways in severe eosinophilic asthma: A 48-week pilot study // *Eur Annals Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 51, N 5. P. 213–221. doi: 10.23822/eurannaci.1764-1489.94
14. Yilmaz İ., Türk M., Bahçecioğlu S., et al. Efficacy of mepolizumab treatment in oral corticosteroid-dependent severe eosinophilic asthma patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Single center, real life study // *Turkish J Med Sci*. 2020. Vol. 50, N 2. P. 433–441. doi: 10.3906/sag-1912-62
15. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma // *Eur Res J*. 2014. Vol. 43, N 2. P. 343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013
16. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, updated 2018. Режим доступа: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>. Дата обращения: 15.01.2022.
17. Бельтюков Е.К., Шелякин В.А., Наумова В.В., и др. Организация иммунобиологической терапии тяжелой бронхиальной астмы в Свердловской области // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18, № 1. С. 6–17. doi: 10.36691/RJA1414
18. Buhl R., Humbert M., Bjermer L., et al. Expert group of the European Consensus Meeting for Severe Eosinophilic Asthma. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus // *Eur Res J*. 2017. Vol. 49, N 5. P. 1700634. doi: 10.1183/13993003.00634-2017
19. Ильина Н.И., Курбачёва О.М., Павлова К.С., Польшнер С.А. Федеральные клинические рекомендации. Аллергический ринит // *Российский аллергологический журнал*. 2018. Т. 15, № 4. С. 43–53. doi: 10.36691/RJA135
20. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, Союз педиатров России. Клинические рекомендации. Аллергический ринит. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend. Дата обращения: 15.01.2022.
21. Korn S., Both J., Jung M., et al. Prospective evaluation of current asthma control using ACQ and ACT compared with GINA criteria // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011. Vol. 107, N 6. P. 474–479.e2. doi: 10.1016/j.anaai.2011.09.001
22. Schleich F., Graff S., Nekoev H., et al. Real-world experience with mepolizumab: does it deliver what it has promised? // *Clin Exp Allergy*. 2020. Vol. 50, N 6. P. 687–695. doi: 10.1111/cea.13601
23. Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B., et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma // *New England J Med*. 2009. Vol. 360, N 10. P. 973–984. doi: 10.1056/NEJMoa0808991
24. Chan R., Rui Wen Kuo C., Lipworth B. Disconnect between effects of mepolizumab on severe eosinophilic asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020. Vol. 8, N 5. P. 1714–1716. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.009
25. Hopkins C., Gillett S., Slack R., et al. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test // *Clin Otolaryngol*. 2009. Vol. 34, N 5. P. 447–454. doi: 10.1111/j.1749-4486.2009.01995.x

AUTHORS' INFO

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

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

Darina V. Kiseleva, MD;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7847-5415>;
eLibrary SPIN: 9446-7866; e-mail: darinakiseljova@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

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

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

Киселева Дарина Викторовна;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7847-5415>;
eLibrary SPIN: 9446-7866; e-mail: darinakiseljova@mail.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1504>

Характеристика полиморфизмов генов цитокинов у детей с различными фенотипами бронхиальной астмы

Е.В. Просекова¹, М.С. Долгополов¹, В.А. Сабыныч¹, О.Л. Жданова², А.И. Турянская¹¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Российская Федерация² Институт автоматизации и процессов управления Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Бронхиальная астма является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, в развитии которого особое значение имеют генетические предикторы, ассоциированные с дифференцировкой и функционированием Т-хелперов. Полиморфизмы генов цитокинов, участвующих в регуляции направления опосредованного Т-хелперами иммунного ответа, являются факторами риска развития болезни и реализации различных фенотипов бронхиальной астмы.

Цель — изучение структуры и встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов генов цитокинов и оценка рисков реализации различных фенотипов бронхиальной астмы у детей.

Материалы и методы. В исследовании «случай-контроль» приняли участие 250 детей, из них 150 с верифицированным диагнозом бронхиальной астмы (в том числе 75 детей с вирусиндуцированным и 75 детей с аллергениндуцированным фенотипом болезни) и 100 сопоставимых по полу здоровых сверстников. Детям проведено комплексное общеклиническое и аллергологическое обследование, генотипирование, анализ структуры, частоты встречаемости полиморфизмов генов цитокинов и расчёт коэффициента отношения шансов риска развития различных фенотипов болезни. Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Выбраны следующие точки мутаций: *IFN-γ* (T-874A), *IL-4* (C-589T), *IL-6* (C-174G), *IL-17A* (G-197A), *TNF-α* (G-308A).

При обработке цифровых данных использовали методы описательной, параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 10, сравнение несвязанных групп по качественным признакам, оценку соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди–Вайнберга. Анализ распределений частот генотипов и аллелей в двух субпопуляциях проводили с использованием критерия Хи-квадрат (χ^2).

Результаты. Проведённый сравнительный анализ частоты аллелей и генотипов цитокинов различных Th-профилей с определением их особенностей при аллергениндуцированном и вирусиндуцированном фенотипах болезни выявил у детей с бронхиальной астмой преобладание гомозиготных генотипов *IFN-γ* (A-874A), *IL-4* (T-589T), *IL-6* (G-174G), *IL-17A* (A-197A), *TNF-α* (A-308A), а у здоровых сверстников — превалирование *IFN-γ* (T-874T), *IL-4* (C-589C), *IL-6* (C-174C), *IL-17A* (G-197G), *TNF-α* (G-308G). При бронхиальной астме у детей чаще, чем у здоровых сверстников, встречались гетерозиготные генотипы *IL-4* (C-589T), *IL-6* (G-174C), *IL-17A* (G-197A), *TNF-α* (G-308A), за исключением генотипа *IFN-γ* (T-874A). У детей с вирусиндуцированным фенотипом болезни мутантный T-аллель *IL-4* (C-589T) обнаружен в 30,67% случаев при коэффициенте отношения шансов 19,30 CI 95% (11,23–33,31). При носительстве мутантного A-генотипа *IFN-γ* (T-874A) коэффициент отношения шансов риска развития болезни отразил большую степень вероятности реализации вирусиндуцированного фенотипа бронхиальной астмы (OR=5,11; CI 95% 3,18–8,23). Носительство гомозиготных генотипов *IL-6* (G-174G) и *IL-17A* (A-197A) определяло увеличение риска развития аллергениндуцированной бронхиальной астмы (OR=2,71; CI 95% 1,73–4,18 и OR=0,51; CI 95% 0,32–0,71 соответственно). Среди детей с бронхиальной астмой отмечено статистически достоверное увеличение встречаемости функционально неблагоприятного генотипа A308A гена *TNF-α*, и уровень коэффициента отношения шансов отражает повышение риска развития вирусиндуцированного фенотипа болезни в 2,6 раза ($\chi^2=18,66$; $p=0,017$; OR=2,60; CI 95% 1,67–4,01).

Заключение. В результате проведённого исследования в структуре и встречаемости полиморфизмов генов цитокинов у детей с аллерген- и вирусиндуцированной бронхиальной астмой определены значимые различия в зависимости от реализованного фенотипа болезни. Носительство мутантных аллелей *IFN-γ* (A-874A), *IL-4* (T-589T), *IL-6* (G-174G), *IL-17A* (A-197A), *TNF-α* (A-308A) можно охарактеризовать как генетические предикторы развития болезни: для реализации вирусиндуцированного фенотипа выше коэффициент отношения шансов при *IFN-γ* (A-874A), *IL-4* (T-589T), *TNF-α* (A-308A), для аллергениндуцированного фенотипа болезни — *IL-6* (G-174G), *IL-17A* (A-197A).

Ключевые слова: полиморфизмы генов; цитокины; бронхиальная астма; вирусиндуцированный и аллергениндуцированный фенотипы; дети.

Как цитировать

Просекова Е.В., Долгополов М.С., Сабыныч В.А., Жданова О.Л., Турянская А.И. Характеристика полиморфизмов генов цитокинов у детей с различными фенотипами бронхиальной астмы // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 1. С. 80–90. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1504>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1504>

Characteristics of cytokine gene polymorphisms in children with different phenotypes of bronchial asthma

Elena V. Prosekova¹, Maxim S. Dolgoplov¹, Vitaly A. Sabynych¹, Oksana L. Zhdanova², Alina I. Turyanskaya¹

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

² Institute of Automation and Control Processes, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease of the airways, the development of which is based on genetic predictors associated with the differentiation and functioning of T-helper (Th) cells. Polymorphisms in the genes of cytokines involved in the regulation of the direction of the Th cell-mediated immune response are risk factors for the development of the disease and the realization of various phenotypes of bronchial asthma.

AIM: To study of the structure and frequency of occurrence of single nucleotide polymorphisms of cytokine genes with an assessment of the risk of various phenotypes of bronchial asthma in children.

MATERIALS AND METHODS: In this case-control study, 250 children were examined, including 150 children with a verified diagnosis of bronchial asthma (including 75 children with virus-induced and 75 children with allergen-induced disease phenotypes) and 100 sexually comparable healthy peers. The children underwent a comprehensive general clinical and allergological examination, genotyping, structure analysis, frequency of occurrence of cytokine gene polymorphisms, and calculation of the odds ratio of the risk of developing different bronchial asthma phenotypes. DNA samples isolated from peripheral venous blood were used as material for molecular genetic analysis. The following mutation points were selected: *IFN-γ (T-874A)*, *IL-4 (C-589T)*, *IL-6 (C-174G)*, *IL-17A (G-197A)*, and *TNF-α (G-308A)*.

When processing digital data, we used the methods of descriptive, parametric, and nonparametric statistics of the Statistica 10 program, comparison of unrelated groups by qualitative characteristics, and assessment of the correspondence of the distributions of genotypes to the expected values at the Hardy-Weinberg equilibrium. The frequency distributions of genotypes and alleles in two subpopulations were analyzed using the chi-square test (χ^2).

RESULTS: A comparative analysis of the frequencies of alleles and genotypes of cytokines of various Th profiles with the definition of features in allergen-induced and virus-induced phenotypes of the disease revealed the predominance of homozygous genotypes *IFN-γ (A-874A)*, *IL-4 (T-589T)*, *IL-6 (G-174G)*, *IL-17A (A-197A)*, and *TNF-α (A-308A)* in children with bronchial asthma, and in healthy peers, *IFN-γ (T-874T)*, *IL-4 (C-589C)*, *IL-6 (C-174C)*, *IL-17A (G-197G)*, and *TNF-α G-308G* were prevalent. Heterozygous genotypes *IL-4 (C-589T)*, *IL-6 (G-174C)*, *IL-17A (G-197A)*, and *TNF-α (G-308A)* were found in children with bronchial asthma more often than in healthy peers, with the exception of the *IFN-γ (T-874A)* genotype. In children with the virus-induced bronchial asthma phenotype, the presence of the *IL-4 (C-589T)* mutant allele was found in 30.67% of cases with an odds ratio of 19.3 (95% CI, 11.23–33.31). When carrying the mutant A-genotype *IFN-γ (T-874A)*, the odds ratio of the risk of developing the disease reflected a high degree of probability of the virus-induced bronchial asthma phenotype (OR, 5.11; 95% CI, 3.18–8.23). Carriage of homozygous genotypes *IL-6 (G-174G)* and *IL-17A (A-197A)* determined an increased risk of developing allergen-induced bronchial asthma (OR, 2.71; 95% CI, 1.73–4.18, and OR, 0.51; 95% CI, 0.32–0.71, respectively). Among children with bronchial asthma, a statistically significant increase was noted in the incidence of the functionally unfavorable genotype *A308A* of the *TNF-α* gene, and the odds ratio reflects a 2.6-fold increase in the risk of developing a virus-induced bronchial asthma phenotype ($\chi^2=18.66$; $p=0.017$; OR, 2.60; 95% CI, 1.67–4.01).

CONCLUSIONS: As a result of the study, significant differences were determined in the structure and frequency of occurrence of cytokine gene polymorphisms in children with allergen and virus-induced bronchial asthma, depending on the realized phenotype of the disease. Carriage of mutant alleles *IFN-γ (A-874A)*, *IL-4 (T-589T)*, *IL-6 (G-174G)*, *IL-17A (A-197A)*, and *TNF-α (A-308A)* can be characterized as genetic predictors of bronchial asthma, for the implementation of the virus-induced phenotype, and the odds ratio is higher in the presence of mutant alleles *IFN-γ (A-874A)*, *IL-4 (T-589T)*, and *TNF-α (A-308A)*, for the allergen-induced phenotype of the disease — *IL-6 (G-174G)* and *IL-17A (A-197A)*.

Keywords: gene polymorphism; cytokines; bronchial asthma; virus-induced and allergen-induced phenotype; children.

To cite this article

Prosekova EV, Dolgoplov MS, Sabynych VA, Zhdanova OL, Turyanskaya AI. Characteristics of cytokine gene polymorphisms in children with different phenotypes of bronchial asthma. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(1):80–90. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1504>

Received: 02.12.2021

Accepted: 04.02.2022

Published: 22.02.2022

BACKGROUND

Bronchial asthma is a chronic heterogeneous disease with numerous mechanisms involved in the development and regulation of inflammation, including genetic factors. Mutations in cytokine genes and cytokine regulation of immune response pathways, development, and activation of inflammation in the airways all play a role in the immunopathogenesis of bronchial asthma. The clinical polymorphism and heterogeneity of the condition are determined by a variety of etiological and pathogenetic factors. The implementation of the genetic predisposition for bronchial asthma development occurs in interaction with environmental factors and results in the formation of the disease pathological phenotype. The occurrence and structure of genotype polymorphisms can vary significantly depending on ethnicity and regional factors, influencing the levels of cytokines and immunoglobulin E in blood serum [1–5].

Several researchers have noted that genetic predictors are involved in the regulation of bronchial asthma phenotypic realization and that disease control is a gene-mediated process that is dependent on the allelic variant of the disease immunopathogenesis mediator genes. Modern publications focus primarily on the study of cytokine genes of the immune response Th2 profile in bronchial asthma, with only a few studies of the structure, occurrence, and significance of cytokine gene polymorphisms of Th1 and Th17 profiles [6–12].

Knowledge of genetic markers will allow for the prediction of phenotypic features of the bronchial asthma course [2, 3, 4, 9–12]. The study and analysis of bronchial asthma genetic predictors that determine pathogenetic disorders and realization of the biological phenotypes of the disease are relevant and allow to assess disease risk and personalize prevention and therapy programs, which defined the purpose and objectives of this study.

The aim was to characterize the occurrence of single nucleotide polymorphisms in cytokine genes and assess the risks of developing various phenotypes of bronchial asthma in children.

MATERIALS AND METHODS

Study design

An observational, single-center, prospective, randomized, parallel-group, controlled study was performed.

Eligibility criteria

The study included children with a confirmed diagnosis of virus-induced and allergen-induced bronchial asthma, with an isolated course or in combination with allergic rhinitis. The diagnosis and phenotype were verified in accordance with the national program “Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention” and international consensus documents on bronchial asthma in children (Global Strategy for Asthma Management and Prevention; PRACTALL) [5].

Inclusion criteria include children aged 3 to 11 years, a confirmed diagnosis of bronchial asthma, and written parental consent.

Exclusion criteria include a history of severe somatic diseases; the presence of allergic skin disease, such as atopic dermatitis; as well as autoimmune and other chronic inflammatory diseases.

The control group included healthy peers with the first health group, no history of allergic disease or family history of allergy, and complaints at the time of examination; exclusion criteria were allergic diseases and evidence of a history of food/drug intolerance or realization of an allergic disease during the observation period from 2015 to 2020.

Experimental setting

Clinical and laboratory research was conducted at the clinical bases of Vladivostok Clinical Diagnostic Center (Vladivostok) and the laboratory of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, General and Clinical Immunology of the FSBEI HE “Pacific State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Vladivostok).

Study duration

The study was conducted with annual ambulatory examinations from 2015 to 2020.

Description of medical intervention

In all children, blood was drawn from the cubital vein in accordance with the rules for conducting the preanalytical stage of laboratory studies.

Primary outcome of the study

All children underwent a thorough clinical and allergological examination, as well as genotyping, structural analysis, frequency of occurrence of cytokine gene polymorphisms, and estimation of the odds ratio of developing various disease phenotypes. In DNA samples isolated from peripheral venous blood, the following mutation points were determined: *IFN-γ* (T-874A), *IL-4* (C-589T), *IL-6* (C-174G), *IL-17A* (G-197A), and *TNF-α* (G-308A).

Subgroup analysis

In the observation group of 150 children with a confirmed diagnosis of bronchial asthma, two subgroups were distinguished based on the disease phenotype, with 75 children having a diagnosed virus-induced phenotype and 75 children having an allergen-induced phenotype, matched by sex and age. The control group consisted of 100 healthy peers who were matched by sex.

Outcome registration methods

DNA samples were isolated using the organic solvent chloroform with Genomic DNA Purification Kits (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA). Typing of single nucleotide

genes polymorphisms of the studied cytokines was carried out by the polymerase chain reaction method with melting of reaction products in the presence of adjacent oligonucleotides with genotyping of polymorphisms. For amplification, we used detecting amplifier in thermal cycle (model Re Bis-M111 (000 Bis-N, Novosibirsk)) and standard sets of primers from Scientific and Production Company Litekh-SNP (Moscow). Electrophoresis in 3% agarose gel with ethidium bromide addition was used to visualize amplification products under ultraviolet light. Detection was conducted in agarose gel stained with ethidium bromide using horizontal electrophoresis. Photofixation was carried out using the VersaDoc Model 4000 gel documentation system (Bio-Rad, USA).

Ethical review

This study followed the ethical principles stated by the Declaration of Helsinki of the World Medical Association and the Rules of Clinical Practice in the Russian Federation; study design was approved by the Interdisciplinary Ethics Committee of the FSBEI HE Pacific State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; informed voluntary consents were signed by parents. The decision to conduct the study was approved by the Interdisciplinary Ethics Committee of the FSBEI HE Pacific State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, protocol No. 8 dated April 27, 2015.

Statistical analysis

When processing digital data, methods of comparing unrelated groups by qualitative traits and conformance evaluation of genotype frequency distribution to expected values under Hardy–Weinberg equilibrium were used, while the chi-square test (χ^2) was used to compare the distributions of genotype and allele frequencies in two subpopulations. Statistica 10, a statistical analysis system (StatSoft Inc., USA), was used to analyze the results.

The study employed standard statistical criteria: calculation of the odds ratio (OR), confidence interval (CI), and confidence factor of index and differences (p) with a critical significance level of $p < 0.05$. The scope of the research performed made it possible to evaluate the results with a reliability of 95%–99%.

RESULTS

Objects (participants) of the study

The study included 250 children, 150 of whom had a confirmed diagnosis of bronchial asthma and 100 healthy peers who were matched by sex.

Primary outcome of the study

The study of the structure, comparison of the frequency distribution of the alleles, cytokine genotypes of various T-helper profiles in healthy children and in children with

bronchial asthma was conducted, followed by an analysis of polymorphism features in the realization of allergen-induced and virus-induced disease phenotypes.

An assessment of the prevalence of cytokine genes polymorphisms in children with bronchial asthma revealed the predominance of homozygous genotypes: *IFN- γ* (A-874A), *IL-4* (T-589T), *IL-6* (G-174G), *IL-17A* (A-197A), and *TNF- α* (A-308A). Homozygous genotypes *IFN- γ* (T-874T), *IL-4* (C-589C), *IL-6* (C-174C), *IL-17A* (G-197G), and *TNF- α* (G-308G) were more frequently detected in healthy peers. In terms of genotype structure, heterozygous variants of *IL-4* (C-589T), *IL-6* (G-174C), *IL-17A* (G-197A), and *TNF- α* (G-308A) were more common in children with bronchial asthma compared to healthy peers, and the *IFN- γ* (T-874A) genotype was found in a higher percentage of cases in the population of healthy children (Table 1).

In the distribution of *IFN- γ* (T-874A) genotypes among children with a virus-induced bronchial asthma phenotype, a statistically significant increase in the frequency of occurrence of the A874A allele (61.33 vs. 12.00%, respectively) was observed in comparison with healthy peers. When carrying a functionally unfavorable allele A of the *IFN- γ* gene A874A polymorphism, the OR value was 5.11, indicating a significant increase in the risk of developing a virus-induced disease phenotype. The heterozygous T874A genotype was found in 32.00% of children with virus-induced bronchial asthma and 56.00% of healthy peers (Table 2).

In children with the allergen-induced phenotype of bronchial asthma, the carriage of the *IFN- γ* A874A mutant allele was less common than in children with the virus-mediated phenotype of the disease (37.33 vs. 61.33% of cases, respectively). The presence of the single nucleotide polymorphism *IFN- γ* A874A increases the risk of developing allergen-induced bronchial asthma phenotype by 2.59 times ($\chi^2=18.66$; $p=0.013$; OR=2.59; CI 95% 1.67–4) and virus-induced phenotype by 5.11 times (Table 2).

In a study of *IL-4* (C-589T) polymorphism in the group with the virus-induced bronchial asthma phenotype, the frequency of homozygous allele *IL-4* T874T occurrence was 30.67% versus 5.00% in healthy peers, while the frequency of heterozygous genotype occurrence was 53.33 and 20.00%, respectively. The presence of a functionally unfavorable T allele of the T874T *IL-4* gene polymorphism increased the risk of developing and manifesting a virus-induced disease phenotype ($\chi^2=56.97$; $p=0.001$; OR=19.30; CI 95% 11.23–33.31). In children with the allergen-induced disease phenotype, the carriage of the mutant allele was less common than in children with the virus-mediated phenotype but significantly more frequent than in the group of healthy peers, increasing the risk of developing bronchial asthma (Table 3).

In children with virus-induced bronchial asthma phenotype, the occurrence of the *IL-6* gene G174G mutant genotype is higher than in healthy peers (24.00 vs. 7.00%, respectively) (OR=1.49 at $\chi^2=3.35$; $p=0.224$ CI 95% 0.96–2.29).

Table 1. Structure and occurrence of cytokine gene polymorphisms in children with bronchial asthma and healthy peers

Cytokine	Polymorphism	Genotypes	Healthy children <i>n</i> =100 (%)	Children with bronchial asthma <i>n</i> =150 (%)
Interferon gamma (IFN- γ)	874 T/A	TT	32 (32.00)	13 (8.67)
		TA	56 (56.00)	63 (42.00)
		AA	12 (12.00)	74 (49.33)
	Allele frequency	T	120 (60.00)	89 (29.67)
		A	80 (40.00)	211 (70.33)
Interleukin-4 (IL-4)	589 C/T	CC	75 (75.00)	20 (13.33)
		CT	20 (20.00)	93 (62.00)
		TT	5 (5.00)	37 (24.67)
	Allele frequency	C	170 (85.00)	133 (44.33)
		T	30 (15.00)	167 (55.67)
Interleukin-6 (IL-6)	174 G/C	GG	7 (7.00)	39 (26.00)
		CG	55 (55.00)	84 (56.00)
		CC	38 (38.00)	27 (18.00)
	Allele frequency	G	69 (34.50)	162 (54.00)
		C	131 (65.50)	138 (46.00)
Interleukin-17A (IL-17A)	197 G/A	GG	34 (34.00)	15 (10.00)
		GA	56 (56.00)	85 (56.67)
		AA	10 (10.00)	50 (33.33)
	Allele frequency	G	124 (62.00)	115 (38.33)
		A	76 (38.00)	185 (61.67)
Tumor necrosis factor alpha (TNF- α)	308 G/A	GG	40 (40.00)	25 (16.67)
		GA	40 (40.00)	70 (46.67)
		AA	20 (20.00)	55 (36.66)
	Allele frequency	G	120 (60.00)	120 (40.00)
		A	80 (40.00)	180 (60.00)

Table 2. Frequency distributions of IFN- γ alleles and genotypes for 874T/A polymorphism in children with virus-induced bronchial asthma phenotype

Polymorphism	Genotypes	Children with virus-induced bronchial asthma phenotype <i>n</i> =75 (%)	Healthy children (control) <i>n</i> =100 (%)
IFN- γ (T-874A)	TT	5 (6.67)	32 (32.00)
	TA	24 (32.00)	56 (56.00)
	AA	46 (61.33)	12 (12.00)
Allele frequency	T	34 (22.67)	120 (60.00)
	A	116 (77.33)	80 (40.00)
OR (CI 95%)		5.11 (3.18–8.23)	
χ^2 test		28.48; <i>p</i> =0.001	

Note: OR — odds ratio; CI — confidence interval.

The heterozygous *G174C* allele in this group of children was identified in 53.00% of cases, and in children with the allergen-induced disease phenotype, the carriage of this allele and the homozygous *G174G* was identified more frequently with a high OR (Table 4).

When analyzing the structure and occurrence of *IL-17A* (*G-197A*) single nucleotide polymorphisms in children with allergen-induced phenotype of bronchial asthma, a high proportion of the *A197A* genotype (40.00%) and a singular occurrence of the *G197G* allele at CI 95% 0.32–0.71 for the OR were identified (Table 5). In children with the virus-induced bronchial asthma phenotype, the presence of the mutant allele A was found in 26.70% of cases with an OR of 0.27 (CI 95% 0.19–0.37) and $\chi^2=12.02$ ($p=0, 39$).

The prevalence of *TNF- α* (*G-308A*) polymorphism and the distribution of genotype frequency in children with various bronchial asthma phenotypes differed from that of healthy peers for the A allele — 63.30 versus 40.00% and

36.70 versus 60.00%. The sampling revealed a statistically significant increase in the incidence of the functionally unfavorable *A308A* genotype, as well as a 2.6-fold increase in the risk of developing a virus-induced phenotype of bronchial asthma ($\chi^2=18.66$; $p=0.017$; OR=2.60; CI 95% 1.67–4.01).

The distribution of the heterozygous *A308G* genotype of the *TNF- α* gene in samples of children with various bronchial asthma phenotypes differed slightly, accounting for 46.60 and 46.70% of cases in the groups of children with allergen-induced and virus-induced phenotype, respectively, and 40.00% in the group of healthy peers (Table 6).

Thus, according to the findings, carriage of the mutant A genotype can be used to predict the relative risk of developing bronchial asthma in children.

Adverse events

No adverse events were reported during the course of the study.

Table 3. Frequency distribution of *IL-4* alleles and genotypes (*589C/T* polymorphism) in children with allergen-induced bronchial asthma phenotype

Polymorphism	Genotypes	Children with allergen-induced bronchial asthma phenotype <i>n</i> =75 (%)	Healthy children (control) <i>n</i> =100 (%)
<i>IL-4</i> (<i>C-589T</i>)	<i>CC</i>	8 (10.67)	75 (75.00)
	<i>CT</i>	53 (70.67)	20 (20.00)
	<i>TT</i>	14 (18.66)	5 (5.00)
Allele frequency	<i>C</i>	69 (46.00)	170 (85.00)
	<i>T</i>	81 (54.00)	30 (15.00)
OR (CI 95%)		7.172 (4.31–11.92)	
χ^2 test		15.21; $p=0.01$	

Note: OR — odds ratio; CI — confidence interval.

Table 4. Carriage of *IL-6* gene polymorphism in children with allergen-induced bronchial asthma phenotype

Polymorphism	Genotypes	Children with allergen-induced bronchial asthma phenotype <i>n</i> =75 (%)	Control group <i>n</i> =100 (%)
<i>IL-6</i> (<i>C-174G</i>)	<i>GG</i>	24 (32.00)	7 (7.00)
	<i>CG</i>	44 (58.67)	60 (60.00)
	<i>CC</i>	7 (9.33)	33 (33.00)
Allele frequency	<i>G</i>	92 (46.00)	74 (37.00)
	<i>C</i>	58 (54.00)	126 (63.00)
OR (CI 95%)		2.71 (1.73–4.18)	
χ^2 test		20.34; $p=0.015$	

Note: OR — odds ratio; CI — confidence interval.

Table 5. 197G/A polymorphism of the *IL-17A* gene in children with allergen-induced bronchial asthma

Polymorphism	Genotypes	Children with allergen-induced bronchial asthma phenotype <i>n</i> =75 (%)	Control group <i>n</i> =100 (%)
<i>IL-17A</i> (G-197A)	GG	5 (6.70)	34 (34.00)
	GA	40 (53.30)	56 (56.00)
	AA	30 (40.00)	10 (10.00)
Allele frequency	G	50 (33.00)	124 (62.00)
	A	100 (67.00)	76 (38.00)
OR (CI 95%)		0.51 (0.32–0.71)	
χ^2 test		28.22; <i>p</i> =0.031	

Note: OR — odds ratio; CI — confidence interval.

Table 6. Frequency distribution of alleles and genotypes for the 308G/A polymorphism of the *TNF- α* gene with the realization of the allergen-induced disease phenotype

Polymorphism	Genotypes	Children with allergen-induced bronchial asthma phenotype <i>n</i> =75 (%)	Control group <i>n</i> =100 (%)
<i>TNF-α</i> (G-308A)	GG	15 (20.00)	40 (40.00)
	GA	35 (46.60)	40 (40.00)
	AA	25 (33.40)	20 (20.00)
Allele frequency	G	65 (43.30)	120 (60.00)
	A	85 (56.70)	80 (40.00)
OR (CI 95%)		1.96 (1.27–3.01)	
χ^2 test		9.55; <i>p</i> =0.05	

Note: OR — odds ratio; CI — confidence interval.

DISCUSSION

Summary of the primary outcome of the study

Among the genetic risk factors for the development and realization of bronchial asthma phenotypic variants in children, cytokine genes, which are involved in both the regulation of the direction of immune response and the immunopathogenesis of the disease, play an important role. Variations in the level of expression and production of cytokines that regulate the differentiation of T-lymphocyte populations are determined by the structure of polymorphisms in the coding or promoter parts of genes [7–9, 11, 12].

Cytokines are important regulators of the development and progression of the chronic inflammatory process as well as immunopathogenesis of respiratory tract structural disorders in bronchial asthma [1, 3, 5–7]. Interferon gamma (IFN- γ) regulates immune response and differentiation of Th1

lymphocytes, whereas IL-4 is involved in the differentiation of Th2 lymphocytes and the development of allergic inflammation. The development of allergic inflammation is associated with the predominance of Th2 type immune response and aberrant production of the corresponding spectrum of cytokines. At the same time, data on the role of other subpopulations of T-helpers and their cytokines in the development of bronchial asthma are described in literature [1, 3, 4, 7, 10, 13]. Tumor necrosis factor (TNF), which is secreted by neutrophils and alveolar macrophages and initiates the secretion of IL-1, IL-6, and IL-8, plays a significant role in the implementation of the type of inflammatory process in the airways in bronchial asthma. Data on the causal significance of TNF- α in the chronicity of atopic inflammation, control of the infiltration degree of bronchial wall by neutrophils, and regulation of the expression of eosinophil adhesion molecules in the focus of inflammation have been published [6, 10].

The literature contains conflicting data about the role of cytokines and genetic factors in the pathogenesis of bronchial asthma [3, 8, 13–15]. Data on genetic predictors of the bronchial asthma phenotype realization in children are important for personifying prevention and therapy programs.

Discussion of the primary outcome of the study

In this case-control study single nucleotide substitutions in cytokines genes in various profiles of T-lymphocytes-helpers were studied. When assessing the prevalence of cytokine gene polymorphism in children with allergen-induced and virus-induced bronchial asthma phenotypes, a sample of 100 healthy Caucasian children living in the city of Vladivostok was used as a population control.

In children with bronchial asthma, there was a statistically significant increase in the frequency of occurrence of the *IFN- γ A874A* allele, an association of the *A* allele of *IFN- γ* gene with an increased risk of developing the disease, and the fact that the carriage of the functional unfavorable polymorphism *A874A* of the *IFN- γ* gene increases the risk of development and realization of virus-induced bronchial asthma phenotype by 5.11 times.

There was a statistically significant increase in the occurrence of the homozygous *T589T* allele in children with virus-induced phenotype of bronchial asthma, as well as an increased risk of developing this phenotype of the disease when carrying a functionally unfavorable allele *T* of the *T589T* polymorphism of the *IL-4* gene. The results of the study of the frequency of the mutant *T* allele of *IL-4 (C-589T)* allowed to characterize the carriage of this homozygote as a genetic predictor of the risk of bronchial asthma with a higher degree of probability of the virus-induced phenotype realization.

In the scientific literature, conflicting data from studies of the relationship between *IL-4* gene polymorphism and the risk of developing asthma are presented. In a meta-analysis of the association of *IL-4 (C-589T) (rs224350)* polymorphism of *IL-4* gene with predisposition to bronchial asthma, A. Kousha et al. (2020) [8] found that this polymorphism increases the risk of asthma in all genetic models, including dominant (OR=1, 22), recessive (OR=1.17), allelic (OR=1.21), and *TT vs. in comparison with CC model* (OR=1.34), with the exception of *CT vs. TT model* (OR=1.13). Additional analysis of subgroups by age showed that *IL-4* gene polymorphism (*C-589T*) was significantly associated with the risk of asthma in children and adults, as well as a substantial association in subgroups by ethnicity [8]. T.Y. Shumna et al. (2019) [15] determined that the *C589C* genotype of the *IL-4* gene is linked to bronchial asthma (OR=4.31; 95% CI 1.63–11.36; $p=0.002$) and allergic rhinitis (OR=4.421; 95 % CI 1.04–7.81, $p=0.04$).

Our study of the association between the development of bronchial asthma and the distribution of alleles of the polymorphic variant of *IL-6 (G-174C)* found that the *G174G* genotype increases the risk of developing the virus-induced

phenotype of bronchial asthma by 1.93 times with an OR of 1.49 and, with the allergen-induced phenotype, allele *G* increases the risk of developing this phenotype by 2.71 times. Y.L. Liu et al. (2016) [13] confirmed the importance of *IL-6* signaling in dendritic cells for the uptake of allergens and the initiation of Th2/Th17-mediated inflammation in airways in the development of allergic bronchial asthma in animal models.

E. Babusikova et al. (2017) [7], studying the predictive significance of *IL-6 (G-174C)* gene polymorphisms for bronchial asthma among Slovak children, found *GG*, *GC*, and *CC* genotypes in 37.90; 45.80, and 16.30% of those with the disease and 20.00, 50.80, and 29.20% of healthy peers, respectively, concluding that the dominant *GG* genotype is a risk factor for asthma (OR=3.4; 95% CI 2.045–5.638; $p < 0.001$). In our study, in contrast to the data presented above, the occurrence of heterozygous genotype *G174C* of *IL-6 gene* among children with bronchial asthma and healthy children practically did not differ.

The frequency of allele distribution in groups with allergen-induced and virus-induced phenotypes differs statistically significantly from those in the control group of healthy peers, according to an analysis of the distribution structure of *IL-17A (G-197A)* genotypes. Among children with allergen-induced phenotype of bronchial asthma, there is a high proportion of the *AA* genotype and a low proportion of the *GG* allele; it was also estimated that the carriage of the mutant allele *A* increases the risk of developing bronchial asthma by 2.62 times. Among children with virus-induced phenotype and healthy children, the mutant allele *A* was found in 26.70 and 10.00% of cases, respectively. The research done by A.M. Ammar et al. (2020) [9] focused on the association of single nucleotide polymorphisms of *IL-17A (G-197A) (rs2275913)* and the development of sensitization to house dust mites and discovered that the occurrence of heterozygous genotype and the frequency of carriage of the *A* allele are higher among patients with bronchial asthma ($p < 0.01$), whereas the carriage of the *G* allele was more prevalent in the control group.

After analyzing *TNF- α (G-308A)* genotype, we discovered an exclusive relationship between the homozygous *A308A* genotype and the risk of developing bronchial asthma. The prevalence of mutant *A* and wild *G* alleles in patients with allergen-induced phenotype of bronchial asthma and the control group of children was 56.70 and 40.00% and 43.30 and 60.00%, respectively, and according to the OR of carrying a functional unfavorable allele *A G308A* polymorphism of *TNF- α* gene causes a 1.96-fold risk of developing bronchial asthma and the realization of virus-induced phenotype of the disease. I.C. Bocsan et al. (2020) [6], studying the correlation of polymorphisms of *IL-6*, *IL-10*, *TNF- α* genes and risks of developing bronchial asthma and allergic rhinitis, registered the dominance of the *G* allele carriage in both subgroups with *IL-6 (G-174C)* polymorphism, and *A308A* genotype of *TNF- α* gene was found only in patients with bronchial asthma.

Study limitations

During the planning and execution of the study, the sample size for achieving the required statistical power of the results was not calculated, but the sample obtained during the study can be considered sufficiently representative, allowing extrapolating the results and their interpretation to the general population of similar patients outside of the study.

CONCLUSION

The study provides data on the importance of functional polymorphisms of cytokine genes as predictors associated with the risk of developing various asthma phenotypes in children.

Significant differences in the structure and occurrence of cytokine gene polymorphisms in children with allergen-induced and virus-induced bronchial asthma were determined depending on the manifested disease phenotype. The carriage of mutant *IFN- γ* (A-874A), *IL-4* (T-589T), *IL-6* (G-174G), *IL-17A* (A-197A), and *TNF- α* (A-308A) alleles have

been identified as genetic predictors of bronchial asthma development: the OR is higher in the presence of *IFN- γ* (A-874A), *IL-4* (T-589T), and *TNF- α* (A-308A) mutant alleles for the realization of virus-induced phenotype and in the presence of *IL-6* (G-174G), *IL-17A* (A-197A) for allergen-induced phenotype of the disease.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. E.V. Prosekova — created concept and designed the study, editing; M.S. Dolgoplov, A.I. Turyanskaya — collection and processing of material; M.S. Dolgoplov, O.L. Zhdanova — analyzed data; E.V. Prosekova, V.A. Sabynych, M.S. Dolgoplov — wrote the manuscript with input from all authors. 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.

REFERENCES

1. Kurbacheva OM, Zhestkov AV, Nagatkin DA, et al. Modern view on the immunopathogenesis of bronchial asthma. *Russ Allergol J.* 2016;(2):10–14. (In Russ).
2. Kurbacheva OM, Pavlova KS. Phenotypes and endotypes of bronchial asthma: from pathogenesis and clinical features to therapy. *Russ Allergol J.* 2013;(1):15–24. (In Russ).
3. Smolnikova MV, Freidin MB, Smirnova SV. Cytokine genes as genetic markers of controlled and uncontrolled atopic bronchial asthma. *Med Immunol.* 2017;19(5):605–614. (In Russ).
4. Lambrecht B. The immunology of asthma. *Nat Immunol.* 2015; 1(1):46–52. doi: 10.1038/ni.3049
5. Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma. (GINA) 2019. Available from: <http://www.ginasthma.org>. Accessed: 25.11.2021.
6. Bocsan IC, Pop RM, Pasca S, et al. Genetic polymorphisms of cytokines in asthma and allergic rhinitis. *World Allergy Organ J.* 2020;13(8):100195. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100195
7. Babusikova E, Jurecekova J, Jesenak M, Evinova A. Association of gene polymorphisms in interleukin 6 in infantile bronchial asthma. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(7):381–386. doi: 10.1016/j.arbres.2016.09.012
8. Kousha A, Gorabi AM, Forouzesh M, et al. Interleukin 4 gene polymorphism (-589C/T) and the risk of asthma: a meta-analysis and met-regression based on 55 studies. *BMC Immunol.* 2020;21(1):55. doi: 10.1186/s12865-020-00384-7
9. Ammar AM, Zayyat AE, Khayyal AS, et al. Role of interleukins 12B and 17A genetic variation in house dust mites allergy. *Egypt J Med Human Gen.* 2020;21(60):2–14. doi: 10.1186/s43042-020-00098-w
10. Alyasin S, Kanannejad Z, Esmaeilzadeh H, et al. Cytokine levels and polymorphisms in childhood asthma among the iranian population. *J Pediatr Rev.* 2021;9(1):19–26. doi: 10.32598/jpr.9.1.891.2
11. Smolnikova MV, Smirnova SV, Konopleva OS. Cytokines and genes polymorphism in the promoter regions (C-590t IL-4 and C-597a IL-10) as markers of uncontrolled atopic bronchial asthma in children. *Sib Sci Med J.* 2015;35(3):4–8. (In Russ).
12. Nie W, Zhu Z, Pan X, Xiu Q. The interleukin-4 -589C/T polymorphism and the risk of asthma: a metaanalysis including 7,345 cases and 7,819 controls. *Gene.* 2013;520(1):22–29. doi: 10.1016/j.gene.2013.02.027
13. Liu Y, Zhuo A, Liu W, et al. The -33C/T polymorphism in the interleukin 4 gene is associated with asthma risk: a meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24(2):114–121.
14. Hussein RH, Auda IG, Brakhas SA, Ali EN. Occurrence of +874T/A gene polymorphism of interferon-gamma in Iraqi atopic patients. *Meta Gene.* 2020;(24):124–137. doi: 10.1016/j.mgene.2020.100677
15. Shumna TY, Fedosieieva OS, Zinchenko TP, et al. Characteristics of interleukin-4 gene (C-589T, rs2243250) polymorphism in children with bronchial asthma and allergic rhinitis with isolated or allergic rhinitis-induced comorbid malocclusion. *Zaporozhye Med J.* 2019;21(6):723–732. doi: 10.14739/2310-1210.2019.6.186484

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Курбачева О.М., Жестков А.В., Нагаткин Д.А., и др. Современный взгляд на иммунопатогенез бронхиальной астмы // Российский аллергологический журнал. 2016. № 2. С. 10–14.
2. Курбачева О.М., Павлова К.С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии // Российский аллергологический журнал. 2013. № 1. С. 15–24.
3. Смольникова М.В., Фрейдин М.Б., Смирнова С.В. Гены цитокинов как генетические маркеры атопической бронхиальной астмы с контролируемым и неконтролируемым течением // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19, № 5. С. 605–614.
4. Lambrecht B. The immunology of asthma // Nat Immunol. 2015. Vol. 1, N 1. P. 46–52. doi: 10.1038/ni.3049
5. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2019. Режим доступа: <http://www.ginasthma.org>. Дата обращения: 25.11.2021.
6. Bocsan I.C., Pop R.M., Pasca S., Boarescu I. Genetic polymorphisms of cytokines in asthma and allergic rhinitis // World Allergy Organization Journal. 2020. Vol. 13, N 8. P. 100195. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100195
7. Babusikova E., Jurecekova J., Jesenak M., Evinova A. Association of gene polymorphisms in interleukin 6 in infantile bronchial asthma // Arch Bronconeumol. 2017. Vol. 53, N 7. P. 381–386. doi: 10.1016/j.arbres.2016.09.012
8. Kousha A., Gorabi A.M., Forouzes M., et al. Interleukin 4 gene polymorphism (-589C/T) and the risk of asthma: a meta-analysis and met-regression based on 55 studies // BMC Immunol. 2020. Vol. 21, N 1. P. 55. doi: 10.1186/s12865-020-00384-7
9. Ammar A.M., Zayyat A.E., Khayyal A.S., et al. Role of interleukins 12B and 17A genetic variation in house dust mites allergy // Egypt J Med Human Gen. 2020. Vol. 21, N 60. P. 2–14. doi: 10.1186/s43042-020-00098-w
10. Alyasin S., Kanannejad Z., Esmaeilzadeh H., et al. Cytokine levels and polymorphisms in childhood asthma among the Iranian population // J Pediatr Rev. 2021. Vol. 9, N 1. P. 19–26. doi: 10.32598/jpr.9.1.891.2
11. Смольникова М.В., Смирнова С.В., Коноплева О.С. Цитокины и полиморфизм промоторных регионов генов (С-590Т IL4, С-597А IL10) как маркеры неконтролируемого течения атопической бронхиальной астмы у детей // Сибирский научный медицинский журнал. 2015. Т. 35, № 3. С. 4–8.
12. Nie W., Zhu Z., Pan X., Xiu Q. The interleukin-4 -589C/T polymorphism and the risk of asthma: a metaanalysis including 7,345 cases and 7,819 controls // Gene. 2013. Vol. 520, N 1. P. 22–29. doi: 10.1016/j.gene.2013.02.027
13. Liu Y., Zhuo A., Liu W., et al. The -33C/T polymorphism in the interleukin 4 gene is associated with asthma risk: a meta-analysis // J Investig Allergol Clin Immunol. 2014. Vol. 24, N 2. P. 114–121.
14. Hussein R.H., Auda I.G., Brakhas S.A., Ali E.N. Occurrence of +874T/A gene polymorphism of interferon-gamma in Iraqi atopic patients // Meta Gene. 2020. Vol. 24. P. 124–137. doi: 10.1016/j.mgene.2020.100677
15. Shumna T.Y., Fedosieieva O.S., Zinchenko T.P., et al. Characteristics of interleukin-4 gene (С-589Т, rs2243250) polymorphism in children with bronchial asthma and allergic rhinitis with isolated or allergic rhinitis-induced comorbid malocclusion // Zaporozhye Med J. 2019. Vol. 21, N 6. P. 723–732. doi: 10.14739/2310-1210.2019.6.186484

AUTHORS' INFO

* **Elena V. Prosekova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 2, Ostryakova Prospekt, Vladivostok, 690002 Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6632-9800>;
eLibrary SPIN: 3547-6974; e-mail: pros.ev@mail.ru

Maxim S. Dolgopolov;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4657-6868>;
eLibrary SPIN: 9152-6008; e-mail: gades.med@mail.ru

Vitaly A. Sabynych, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3874-6433>;
eLibrary SPIN: 9347-1831; e-mail: irjndj@mail.ru

Oksana L. Zhanova, Dr. Sci. (Phys.-Math.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3090-986X>;
eLibrary SPIN: 6668-3246; e-mail: axanka@iacp.dvo.ru

Alina I. Turyanskaya, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6993-9575>;
eLibrary SPIN: 7090-3410; e-mail: alinakld@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

* **Просекова Елена Викторовна**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 690002, Владивосток, пр-т Острякова, д. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6632-9800>;
eLibrary SPIN: 3547-6974; e-mail: pros.ev@mail.ru

Долгополов Максим Сергеевич;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4657-6868>;
eLibrary SPIN: 9152-6008; e-mail: gades.med@mail.ru

Сабыныч Виталий Александрович, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3874-6433>;
eLibrary SPIN: 9347-1831; e-mail: irjndj@mail.ru

Жданова Оксана Леонидовна, д.ф.-м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3090-986X>;
eLibrary SPIN: 6668-3246; e-mail: axanka@iacp.dvo.ru

Турянская Алина Ивановна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6993-9575>;
eLibrary SPIN: 7090-3410; e-mail: alinakld@mail.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1499>

Актуальные вопросы стандартизации водно-солевых экстрактов микст-аллергенов из клещей домашней пыли, предназначенных для лечебных форм сублингвальной иммунотерапии

В.М. Бержец, С.Ю. Петрова, Л.Н. Нестеренко, П.В. Самойликов, С.В. Хлгатын, Н.С. Петрова, А.В. Васильева

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

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Стандартизация лечебных форм аллергенов — процесс установления и применения единой системы показателей качества и методов контроля. Проведение контроля качества лечебных форм аллергенов является неотъемлемым условием гарантии клинической эффективности и безопасности аллергенспецифической иммунотерапии. В лаборатории по разработке аллергенов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова подготовлена технология получения гранулированной формы микст-аллергена из клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* для перорального применения.

Цель — определение подлинности бесфенольного водно-солевого экстракта микст-аллергена из клещей *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*, предназначенного для лечебной формы препарата.

Материалы и методы. Стандартизация полученного экстракта аллергена происходила по единицам белкового азота (метод Несслера); количество белка в искомом экстракте и нативном стандартном аллергене подсчитывали методом Бредфорда. Наличие алергокомпонентов в микст-аллергене определяли с помощью электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis). Величину pH определяли потенциометрическим методом. Сравнение специфической активности стандартного аллергена и экспериментального микст-аллергена проводили методом реверсивного иммуноанализа (reversible allergosorbent test).

Результаты. Электрофорез в полиакриламидном геле по Лэммли показал сохранение белкового профиля водно-солевого экстракта микст-аллергена *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* соответствующего белковому профилю аллергенов клещей домашней пыли. По результатам реверсивного иммуноанализа с референс-сыворотками, содержащими специфические IgE к *Dermatophagoides pteronyssinus* или *Dermatophagoides farinae*, не выявлено статистически значимых отличий оптической плотности исследуемого аллергена (четыре серии препарата) и стандартного аллергена при реакции с референс-сывороткой 3-го класса ($p > 0,05$).

Заключение. Таким образом, выполненные исследования подтвердили подлинность бесфенольного водно-солевого экстракта микст-аллергена из клещей *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* в качестве лечебной формы препарата, что отражено в Государственной фармакопее Российской Федерации (ОФС.1.7.2.0034.15). Бесфенольное экстрагирование не повлияло на основные аллергенные компоненты микст-аллергена *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* и позволило ему сохранить высокую степень специфичности.

Ключевые слова: аллергены; стандартизация; определение подлинности; *Dermatophagoides pteronyssinus*; *Dermatophagoides farinae*.

Как цитировать

Бержец В.М., Петрова С.Ю., Нестеренко Л.Н., Самойликов П.В., Хлгатын С.В., Петрова Н.С., Васильева А.В. Актуальные вопросы стандартизации водно-солевых экстрактов микст-аллергенов из клещей домашней пыли, предназначенных для лечебных форм сублингвальной иммунотерапии // Российский аллергологический журнал. 2022. Т. 19, № 1. С. 91–99. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1499>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1499>

Actual questions of standardization of water-salt extracts of mixed allergens from house dust mites intended for medicinal forms of sublingual immunotherapy

Valentina M. Berzhets, Stanislava Yu. Petrova, Lyubov N. Nesterenko, Pavel V. Samoylikov, Svetlana V. Khlgatian, Nina S. Petrova, Anna V. Vasilyeva

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Standardization of medical forms of allergens is the process of establishing and applying a unified system of quality indicators and control methods. The quality control of therapeutic forms of allergens is an essential condition for guaranteeing the clinical efficacy and safety of allergen-specific immunotherapy. The technology for obtaining the granular form of the mixed allergen from house dust mites *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* for oral use was developed in the laboratory of allergens Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera.

AIM: To determine the authenticity of the anphenolic water-salt extract of the mixed allergen from mites *D. pteronyssinus* and *D. farinae*, intended for the therapeutic form of the drug.

MATERIALS AND METHODS: Standardization of the obtained allergen extract was performed by protein nitrogen unit using the Nessler method. The protein concentration was determined using the Bradford method. Sodium dodecyl sulfate–polyacrylamide gel electrophoresis was used to study the presence of protein composition in mixed allergen. The pH value was determined potentiometrically. The specific activity of the standard allergen and the experimental mixed allergen were compared using the reverse immunoassay method.

RESULTS: Sodium dodecyl sulfate–polyacrylamide gel electrophoresis showed the preservation of the protein profile of the water-salt extract of the mixed allergen *D. pteronyssinus* and *D. farinae*, corresponding to the protein profile of allergens of house dust mites. No statistically significant differences were noted in the optical density of the studied allergen (four drug series) and the standard allergen with reference serums containing specific IgE to *D. pteronyssinus* or *D. farinae* when reacting with a class 3 reference serum in the reverse immunoassay method ($p > 0.05$).

CONCLUSIONS: The result of the study in accordance with the State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition is a confirmation of the authenticity of the drug. Not phenolic extraction did not affect the main allergenic components of the mixed allergen *D. pteronyssinus* and *D. farinae* and allowed it to maintain a high degree of specificity.

Keywords: allergens; standardization; determining the authenticity; *Dermatophagoides pteronyssinus*; *Dermatophagoides farinae*.

To cite this article

Berzhets VM, Petrova SYu, Nesterenko LN, Samoylikov PV, Khlgatian SV, Petrova NS, Vasilyeva AV. Actual questions of standardization of water-salt extracts of mixed allergens from house dust mites intended for medicinal forms of sublingual immunotherapy. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(1):91–99. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1499>

ОБОСНОВАНИЕ

Успех аллергенспецифической иммунотерапии во многом зависит от высокой степени очистки и правильно подобранной дозы белковых компонентов, находящихся в готовой форме лечебного аллергена [1]. Ранее показано, что на аллергенность клещевых экстрактов влияют количество и состав примесей в среде их обитания, соблюдение технологии производства и способов хранения, срок изготовления и др. [1, 2]. Применение физико-химических, химических и иммунобиологических методов исследования для анализа качества водно-солевого клещевого экстракта, предназначенного для получения готовой формы лечебного аллергена, является необходимым условием процесса стандартизации лечебного препарата. Последнее, в свою очередь, гарантирует клиническую эффективность и безопасность аллергенспецифической иммунотерапии [1, 3].

Стандартизацию аллергенов проводят внутри живого организма (*in vivo*) и в лабораторных (*in vitro*) условиях [4]. Стандартизация *in vivo* осуществляется кожными или внутрикожными тестами [4, 5]. Некоторые методы, предназначенные для стандартизации аллергенов *in vitro*, такие как определение единиц белкового азота и количества белка в экстракте, используются с 70-х годов XX века и уже доказали свою эффективность [1].

На современном этапе для определения специфичности (подлинности) экстракта рекомендуется применять иммунологические методы, и прежде всего иммуноферментный анализ [4, 6]. Определение подлинности исходного водно-солевого экстракта требует стандартизованного нативного референс-аллергена (для сравнения) и референс-сыворотки для иммуноферментного анализа [1].

Существуют также стандартные тест-системы, которые позволяют определить содержание основных аллергенов в экстрактах [4]. Стандартизация основных аллергенов требует надёжных контрольных референс-аллергенов, изготовленных из рекомбинантных аллергенов и стандартных наборов для иммуноферментного анализа на основе иммуносорбентов (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) [6].

В лаборатории по разработке аллергенов НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова создана технология получения гранулированной формы микст-аллергена из клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) и *Dermatophagoides farinae* (Der f) [7]. Основой для её изготовления является водно-солевой экстракт из клещей Der p и Der f и сред их культивирования в соотношении 1:1 [8]. Данный экстракт по технологии приготовления отличается от классического, так как основное экстрагирование клещей проводится без применения консерванта (фенола), что обеспечивает его бóльшую безопасность. Для увеличения длительности хранения полученного маточного раствора его лиофильно высушивают. Доклинические испытания экстракта из клещей Der p и Der f показали отсутствие токсичности, высокую аллергенную

и иммуногенную активность. Однако для соблюдения требований подлинности аллергена, регламентированных в общей фармакопейной статье ОФС.1.7.2.0034.15¹ Государственной фармакопеи Российской Федерации, необходимо проведение дополнительных исследований [4, 7, 8].

Цель — определение подлинности бесфенольного водно-солевого экстракта микст-аллергена из клещей Der p и Der f, предназначенного для лечебной формы препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Стандартизация полученного экстракта микст-аллергена и стандартного аллергена происходила по единицам белкового азота (метод Несслера)²; количество белка в искомом экстракте и нативном стандартном аллергене определяли методом Бредфорда [4]. Стандартная кривая для метода Бредфорда находилась в диапазоне от 1 до 25 мкг/мл по бычьему сывороточному альбумину (Bio-Rad, США). Наличие алергокомпонентов в микст-аллергене изучали с помощью разработанного в 1970 году У.К. Лэммли (Ulrich K. Laemmli) электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (*sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis*, SDS-PAGE)³. Величину pH определяли потенциометрическим методом [4]. Исследованы четыре серии препарата.

Сравнение специфической активности стандартного аллергена и экспериментального микст-аллергена проводили методом реверсивного иммуноанализа (*reversible allergosorbent test*, REAST), который заключается в следующем. В лунках полистиролового планшета сорбированы моноклональные антитела к иммуноглобулинам E (IgE) человека, в которые вносят образцы референс-сывороток в стандартных концентрациях, содержащие специфические IgE к стандартному аллергену, стандартные положительные и отрицательные контроли. К образовавшемуся в лунке планшета комплексу IgE-анти-IgE добавляют аллергены, меченные биотином. Конъюгат — стрептавидин-пероксидаза хрена. В лунках планшета с положительной реакцией проявляется цветное окрашивание. Метод исключает перекрёстные неспецифические

¹ Фармакопея.рф. ОФС.1.7.2.0034.15 Определение подлинности препаратов аллергенов. Режим доступа: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-7-2-0034-15-opredelenie-podlinnosti-preparatov-allergenov/>. Дата обращения: 03.12.2021.

² Фармакопея.рф. ОФС.1.7.2.0026.15. Определение белкового азота с реактивом Несслера с предварительным осаждением белкового материала в иммунобиологических лекарственных препаратах. Режим доступа: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-7-2-0026-15-opredelenie-belkovogo-azota-s-reaktivom-nesslera-s-predvaritelnyim-osazhdeniem-belkovogo-materiala-v-immunobiologicheskikh-lekarstvennyh-preparatah/>. Дата обращения: 03.12.2021.

³ Фармакопея.рф. ОФС.1.2.1.0023.15. Электрофорез в полиакриламидном геле. Режим доступа: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-1-0023-15-elektroforez-v-poliakrilamidnom-gele/>. Дата обращения: 03.12.2021.

Таблица 1. Схема заполнения планшета**Table 1.** Filling scheme of the plate

	1	2	3	4
A	ПК	AP	CP	CF
B	ПК	AP	CP	CF
C	OK1	BP	CP	CF
D	OK1	BP	CP	CF
E	КК	CP	CP	CF
F	КК	CP	CP	CF
G	КК	DP	OK2	OK2
H	КК	DP	OK2	OK2
Вносимые аллергены / Концентрация	Стандартный аллерген /	Стандартный аллерген /	Микст-аллерген /	Микст-аллерген /

Примечание. КК — контроль конъюгата (в лунку вместо сыворотки внесён разводящий раствор; результат должен быть отрицательным); AP — референс-сыворотки к Der p (0,35 МЕ/мл); BP — референс-сыворотки к Der p (0,7 МЕ/мл); CP — референс-сыворотки к Der p (3,5 МЕ/мл); DP — референс-сыворотки к Der p (17,5 МЕ/мл); CF — (3-й класс) референс-сыворотки к Der f; ПК — положительный контроль (в соответствии с тест-системой); OK1 — отрицательный контроль (в соответствии с тест-системой); OK2 — отрицательный контроль с сывороткой здоровых доноров.

Note: КК — conjugate control (A diluting solution was introduced into the holes instead of serum. The result should be negative); AP — reference serum to Der p (0,35 IU/ml); BP — reference serum to Der p (0,7 IU/ml); CP — reference serum to Der p (3,5 IU/ml); DP — reference serum to Der p (17,5 IU/ml); CF — reference serum to Der f; ПК — Positive Control (according to the test system); OK1 — Negative Control (according to the test system); OK2 — Negative Control with serum from healthy donors.

реакции с иммуноглобулинами других классов (A, G, M, D), в результате чего исключается получение ложноотрицательных результатов⁴.

Для сравнения специфической активности водно-солевого экстракта микст-аллергена из клещей Der p и Der f использовали биотинилированный нативный стандартизированный аллерген Der p (Dr. Fooke, Германия) и референс-сыворотки к Der p, входящие в тест-систему и соответствующие 1-му (0,35 МЕ/мл), 2-му (0,7 МЕ/мл), 3-му (3,5 МЕ/мл) и 4-му (17,5 МЕ/мл) классам. Референс-сыворотку к Der p 3-го класса также использовали в реакции с водно-солевым экстрактом микст-аллергена, что делает результат исследования более достоверным.

Для сравнения специфической активности экспериментального аллергена по белковым фракциям клеща Der f, содержащегося в нём, использовали сыворотки пациентов, подобранные с помощью метода RIDA AllergyScreen (R-Biopharm AG, Германия)⁵. Подбирали

сыворотки с установленной степенью активности (3-й класс), что соответствует содержанию специфических IgE 3,50–17,49 МЕ/мл.

Оптическую плотность растворов в лунках планшета оценивали фотометрическим методом на лабораторном фотометре STAT FAX 2100 (Awareness Technology, США) на длине волны Δ 450/630 нм.

Поскольку тест требует биотинилирования антигена, конъюгацию микст-аллергена с биотином проводили по протоколу биотинилирования белков, в основном по остаткам лизина, используя набор для биотинилирования антител (белков) фирмы ООО «Силекс» (Россия)⁶.

Использована стандартная схема заполнения планшета согласно ОФС.1.7.2.0034.15 [4] с небольшими модификациями (табл. 1).

Критерии соответствия

Соотношение биотина в стандартном аллергене и микст-аллергене Der p и Der f проверяли по уровню связывания с конъюгатом. На нитроцеллюлозную мембрану Immobilon PVDF (Merck Millipore, Германия) были нанесены (1) стандартный биотинилированный аллерген Der p (концентрация белка 1 мкг/мл); (2) биотинилированный микст-аллерген из клещей Der p и Der f (концентрация

⁴ Инструкция по применению наборов реагентов для количественного иммуноферментного определения концентраций аллерген-специфических IgE в сыворотке (плазме) крови с биотинилированными жидкофазными экстрактами аллергенов, рекомбинантными и высокоочищенными нативными аллергенами. Режим доступа: http://fooke.ru/upload/iblock/cb1/Instructions_slgE_REAST_with_Biotinylated-Recombinant_Allergens_2018.pdf. Дата обращения: 03.12.2021.

⁵ RIDA® AllergyScreen. Панели 1, 2, 3, 4 (Регистрационное удостоверение ФС № 2005/348 от 03.03.2005). Режим доступа: http://www.allergen.ru/docs/rida_allergyscreen_panel_1_2_3_4_rus.pdf. Дата обращения: 03.12.2021.

⁶ ООО «Силекс». Биотинилирование антител, белков и выделение клеток с использованием магнитных частиц, покрытых стрептавидином. Режим доступа: <https://sileks.com/assets/files/protocol-for-kits/biotinilation-and-mag-separation-ver-170626.pdf>. Дата обращения: 03.12.2021.

белка 1 мкг/мл); (3) микст-аллерген из клещей Der p и Der f (концентрация белка 1 мкг/мл) в качестве отрицательного контроля. Затем наносили конъюгат — стрептавидин-пероксидазу хрена. После отмытия — ТМБ-субстрат (система тетраметилбензидин). Результаты оценивали визуально по интенсивности голубого окрашивания. К исследованию допускался лишь тот биотинилированный микст-аллерген Der p и Der f, который на нитроцеллюлозной мембране визуально давал одинаковое со стандартным аллергеном окрашивание.

Условия проведения

Исследование проведено в лаборатории по разработке аллергенов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова (Москва) совместно с центром коллективного пользования.

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки: исследование проводили на четырёх сериях препарата.

Методы статистического анализа данных: результаты обрабатывали с помощью пакета прикладных статистических программ Microsoft Excel, версия 2010, с анализом количественных признаков. Вычисляли следующие величины: выборочное среднее (\bar{x}), выборочное стандартное отклонение (s), стандартную ошибку среднего ($s_{\bar{x}}$). Достоверность различий между более чем двумя группами изучали с помощью 95% доверительного интервала для среднего (95% ДИ). Критической величиной уровня значимости считали $\alpha=0,05$, где α — это максимально приемлемая вероятность ошибочно признать существование различий там, где их нет [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемый водно-солевой экстракт микст-аллергена Der p и Der f представляет собой прозрачную жидкость с характерным пигментным окрашиванием светло-коричневого цвета без видимых включений и осадка. Исходная величина белкового азота в исследуемом микст-аллергене — $40\ 000 \pm 10\ 000$ PNU; в стандартном аллергене — $800\ 000$ PNU. Исходная концентрация белка в микст-аллергене — 4,8 мг/мл, в стандартном аллергене — 10 мг/мл. pH микст-аллергена — $7,0 \pm 0,25$.

SDS-PAGE по Лэмбли

SDS-PAGE по Лэмбли показал сохранение белкового профиля водно-солевого экстракта микст-аллергена Der p и Der f, соответствующего белковому профилю аллергенов клещей домашней пыли, представленному в литературе [10]. Отмечается высокое содержание белковых фракций с молекулярной массой ниже 14 kDa, что может соответствовать пептидным фрагментам белка (рис. 1). Фрагментированные молекулы аллергена, возможно,

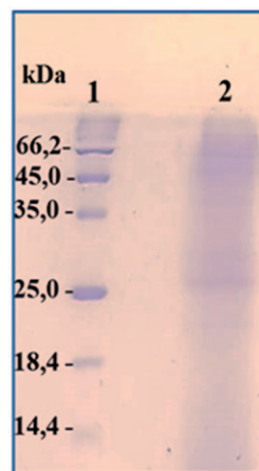


Рис. 1. Электрофорез в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (SDS-PAGE) по Лэмбли.

Примечание. 1 — белковые стандарты; 2 — водно-солевой экстракт микст-аллергена Der p и Der f (концентрация белка 0,171 мг/мл).

Fig. 1. Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) by Laemmli.

Note: 1 — Protein standards; 2 — Water-salt extract of mixed allergen Der p and Der f (protein concentration 0.171 mg/ml).

могут реже вызывать анафилактические реакции при сублингвальной иммунотерапии из-за потери части своих IgE-связывающих эпитопов [11]. Можно также отметить большое разнообразие белков, присутствующих в клещевом аллергене.

Определение подлинности

Сравнение специфической активности стандартного аллергена и экспериментального микст-аллергена проводили методом реверсивного иммуноанализа (REAST). Для сравнения специфической активности водно-солевого экстракта микст-аллергена из клещей Der p и Der f использовали референс-систему, состоящую из биотинилированного нативного стандартизированного аллергена Der p и референс-сывороток, содержащих IgE к Der p или Der f. Репрезентативную прямую положительной корреляционной зависимости оптической плотности от концентрации белковых компонентов экстракта микст-аллергена Der p и Der f устанавливали методом подбора. Показано, что для получения положительной корреляционной зависимости оптической плотности от концентрации антигена необходимо применение высокотитражной сыворотки (3-й класс) и аллергена с содержанием белкового азота 1000–5000 PNU для Der p и 1000–8000 PNU для Der f (рис. 2). Исходя из полученных результатов, экспериментальный микст-аллерген Der p и Der f был введён в референс-систему (Dr. Fooke, Германия). Сравнительный анализ стандартного аллергена и исследуемого микст-аллергена проводили на референс-сыворотках 3-го класса, при этом концентрации вводимого в тест-систему стандартного и микст-аллергена существенно не отличались.

По результатам исследования выявлено, что статистически значимых отличий оптической плотности исследуемого аллергена (во всех четырёх сериях препарата) в REAST с референс-сыворотками ($n=6$), содержащими специфические IgE к Der p, и оптической плотности при реакции стандартного аллергена с референс-сывороткой 3-го класса ($n=8$) нет ($p > 0,05$). Аналогично оптическая

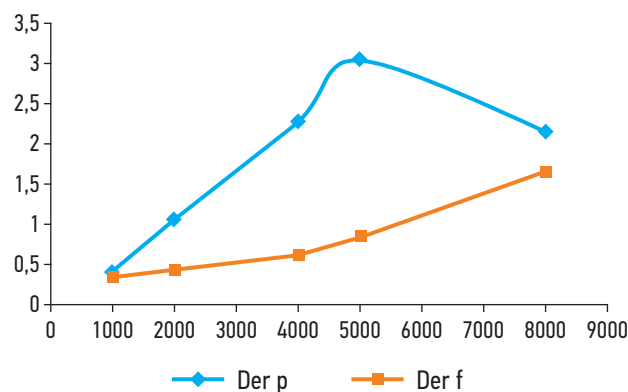


Рис. 2. Зависимость оптической плотности от концентрации белка в микст-аллергене Der p и Der f в REAST-тесте с референс-сыворотками, содержащими IgE-антитела к Der p или Der f (3,5 МЕ/мл).

Примечание. По оси ординат отобразена оптическая плотность вещества в лунках планшета (длина волны Δ 450/630 нм); по оси абсцисс — концентрация белкового азота в экспериментальном микст-аллергене клещей домашней пыли Der p и Der f (PNU).

Fig. 2. The dependence of the optical density on the protein concentration in the mixed allergen Der p and Der f in a REAST test with reference serums containing IgE antibodies to Der p or Der f (3.5 IU/ml).

Note: The optical density of the substance in the holes of the plate is displayed along the ordinate axis (wavelength Δ 450/630 nm); along the abscissa axis is the concentration of protein nitrogen in the experimental mix-allergen of house dust mites Der p and Der f (PNU).

плотность водно-солевого экстракта микст-аллергена Der p и Der f в реакции с референс-сывороткой, содержащей специфические IgE к Der f ($n=6$), не имеет статистически значимых отличий от оптической плотности 3-го класса в реакции стандартного аллергена и референс-сыворотки ($p > 0,05$). Таким образом, всё вышеизложенное в соответствии с ОФС.1.7.2.0034.15 является подтверждением подлинности препарата (табл. 2, 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В иммунологии под специфичностью понимают избирательность взаимодействия индукторов и продуктов иммунных процессов, в частности антигенов и антител

[12]. Именно поэтому чтобы доказать подлинность аллергена, необходимы, прежде всего, строго специфичные к данному аллергену референс-сыворотки. Согласно ОФС.1.7.2.0034.15, сравнение изучаемого аллергена надо проводить с референс-аллергеном и референс-сыворотками [4].

До 90-х годов XX века в России и за рубежом препараты аллергенов были стандартизованы по содержанию белка и тестировались *in vivo* (кожные пробы) на пациентах, чувствительных к исследуемому аллергену, поскольку количество белка не всегда коррелирует с его аллергенной активностью. С целью стандартизации методов оценки активности препаратов аллергенов и перехода на использование методов *in vitro* была предпринята попытка по созданию международных стандартных образцов, в результате которой получены 5 нативных экстрактов референс-аллергенов и 2 стандартных образца главных аллергенов. Разработанные стандартные образцы рекомендованы для сравнения препаратов от разных производителей, а также разных серий одной фирмы [2, 6].

В настоящее время в ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (правопреемник Государственного научно-исследовательского института стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов имени Л.А. Тарасевича) продолжается работа по созданию стандартных образцов для оценки биологической активности препаратов аллергенов. В Российской Федерации для клещей домашней пыли, к сожалению, референс-аллергены ещё не разработаны [6], что усложняет решение задачи по определению подлинности экспериментального микст-аллергена Der p и Der f. В результате для её реализации была взята за образец зарегистрированная в Российской Федерации полностью стандартная диагностическая референс-система, которая содержит как стандартный нативный экстракт аллергена Der p, так и референс-сыворотки к нему. Вводя экспериментальный микст-аллерген Der p и Der f в данную референс-систему, мы наиболее приближаемся к решению задачи его подлинности. Поскольку аллергенные экстракты Der p и Der f сопоставимы по физико-химическим и биологическим

Таблица 2. Оптическая плотность в REAST-тесте (стандартный аллерген и референс-сыворотки)

Table 2. The optical density in the REAST test (standard allergen and serum reference)

Концентрация специфических IgE (МЕ/мл) / Класс сывороток	n	Выборочное среднее, \bar{x}	Выборочное стандартное отклонение, s	Стандартная ошибка среднего, $s_{\bar{x}}$	95% доверительный интервал*
0,35/1	8	0,106	0,038	0,013	от 0,074–0,138
0,7/2	8	0,161	0,057	0,02	от 0,113–0,208
3,5/3	8	0,932	0,182	0,064	от 0,784–1,08
17,5/4	8	1,619	0,581	0,205	от 1,133–2,105

Примечание. * $\alpha=0,05$, критическое значение $t=2,365$, при числе степеней свободы $v=(n-1)=7$.

Note: * $\alpha=0,05$, the critical value of $t=2,365$, with the number of degrees of freedom $v=(n-1)=7$.

Таблица 3. Оптическая плотность в REAST-тесте различных серий водно-солевого экстракта микст-аллергена Der p и Der f с референс-сыворотками, содержащими IgE-антитела к Der p или Der f (3,5 ME/мл)

Table 3. The optical density in the REAST test of various series of water-salt extract of mixed allergen Der p and Der f with reference serums containing IgE antibodies to Der p or Der f (3.5 IU/ml)

Серия	<i>n</i>	Выборочное среднее, \bar{x}	Выборочное стандартное отклонение, <i>s</i>	Стандартная ошибка среднего, $s_{\bar{x}}$	95% доверительный интервал*
<i>Реакция с референс-сывороткой к Der p</i>					
1	6	0,61	0,2	0,07	от 0,428–0,792
2	6	1,1	0,137	0,048	от 0,976–1,225
3	6	0,844	0,18	0,064	от 0,68–1,001
4	6	0,91	0,167	0,059	от 0,758–1,06
<i>Реакция с референс-сывороткой к Der f</i>					
1	6	0,624	0,214	0,075	от 0,429–0,819
2	6	0,809	0,26	0,091	от 0,573–1,045
3	6	0,901	0,168	0,059	от 0,748–1,05
4	6	0,692	0,24	0,084	от 0,474–0,91

Примечание. * $\alpha=0,05$, $t=2,571$, при $v=2(n-1)=5$.

Note: * $\alpha=0.05$, $t=2.571$, at $v=2(n-1)=5$.

свойствам исходного материала, также возможно сравнение специфической Der f-активности исследуемого микст-аллергена с использованием соответствующих специфических к Der f сывороток [6].

Обсуждение основного результата исследования

Поскольку водно-солевой экстракт аллергена (тем более микст-аллерген) — это многокомпонентная смесь, содержащая пептиды, гликопротеиды, полисахариды, производные липидов, энзимы, пигменты и другие минорные примеси [13], то данному экстракту могут быть свойственны определённые матричные эффекты [14]. Возможное объяснение связано с агрегационным состоянием аллергена в различных его разведениях, что может привести к завышенной оценке, если эпитопы свободны, или к заниженной — если эпитопы связаны. Следовательно, прямое сравнение аллергенов в иммуноферментном анализе не всегда отражает или предсказывает реальное содержание в них аллергенных компонентов. Проблема завышения содержания аллергена методами ELISA описана в исследованиях некоторых авторов [10]. Так, при исследовании качества аллергенов клещей домашней пыли европейских компаний отмечено, что в предназначенном для стандартизации нативных аллергенов тесте ELISA (с моноклональными сыворотками и рекомбинантным белком) количество измеренного основного аллергена Der f1 явно завышено и превышает общее содержание белка в образцах. Действительно, наиболее достоверную репрезентативную кривую положительной корреляционной зависимости оптической плотности от концентрации

белков в микст-аллергене Der p и Der f нам пришлось подбирать. Возможно, предлагаемые в ОФС.1.7.2.0034.15 условия определения подлинности в иммуноферментном анализе могут подойти не для каждой белковой смеси исследуемых аллергенов.

Резюме основного результата исследования

Проведённое исследование доказывает подлинность бесфенольного водно-солевого экстракта микст-аллергена из клещей Der p и Der f, предназначенного для лечебных форм сублингвальной иммунотерапии, поскольку продемонстрировано активное связывание со строго специфическими IgE к Der p и Der f.

Ограничения исследования

Сравнительный анализ специфической активности нам представляется малоинформативным, так как отсутствует российский референс-аллерген к Der p и Der f, а сравнение с имеющимися в наличии пыльцевыми референс-аллергенами нецелесообразно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подлинность бесфенольного водно-солевого экстракта микст-аллергена из клещей Der p и Der f, предназначенного для лечебных форм сублингвальной иммунотерапии, доказана.

Бесфенольное экстрагирование и последующее лиофильное высушивание не повлияли на основные аллергенные компоненты микст-аллергена Der p и Der f и позволили ему сохранить высокую степень специфичности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Настоящая статья подготовлена при поддержке Правительства Российской Федерации в рамках исполнения государственного задания «Разработка нативных и молекулярных форм аллергенов, предназначенных для диагностики и лечения аллергических заболеваний в педиатрической практике» в НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова (Москва, Россия).

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Вклад авторов. С.Ю. Петрова, С.В. Хлгатын — концепция и дизайн исследования; Л.Н. Нестеренко, С.Ю. Петрова, П.В. Самойликов — сбор и обработка материала; С.Ю. Петрова, В.М. Бержец, Н.С. Петрова, А.В. Васильева — анализ полученных данных и написание текста. 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).

Благодарности. Благодарим руководство центра коллективного пользования НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова (Москва, Россия) за оказанную организационную поддержку.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was prepared with the support of the Government of the Russian Federation within the framework of the state task "Development of native and molecular forms of allergens intended for the diagnosis and treatment of allergic diseases in pediatric practice" at Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera (Moscow, Russian Federation).

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

Authors' contribution. S.Yu. Petrova, S.V. Khlgatian — concept and design of the study; L.N. Nesterenko, S.Yu. Petrova, P.V. Samoylikov — collecting and processing of the material; S.Yu. Petrova, V.M. Berzhets, N.S. Petrova, A.V. Vasilyeva — analysis of the data obtained and writing the text. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Acknowledgments. We thank the management of the Center for Collective Use of Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera (Moscow, Russian Federation) for the organizational support provided.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Park J., Jeong K.Y. Allergen standardization // *Allergy Asthma and Respiratory Disease*. 2018. Vol. 6, N 4. P. 191. doi: 10.4168/aard.2018.6.4.191
2. Боков Д.О., Смирнов В.В. Разработка подходов к стандартизации и методов контроля качества аллергенных экстрактов, применяемых при проведении аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) / VI Международная студенческая научная конференция «Студенческий научный форум-2014»; 15 февраля – 31 марта. Москва, 2014. Режим доступа: <https://scienceforum.ru/2014/article/2014003011>. Дата обращения: 03.12.2021.
3. Смирнов В.В., Игнатов А.А., Кузина В.Н., и др. Использование масс-спектрометрии в стандартизации препаратов аллергенов // *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2016. Т. 16, № 3. С. 166–171.
4. Фармакопедия.рф. ОФС.1.7.2.0034.15. Аллергены. Режим доступа: <https://pharmacosrcoeia.ru/ofs-1-7-1-0001-15-allergeny/>. Дата обращения: 03.12.2021.
5. Jutel M., Agache I., Bonini S., et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoconomics // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137, N 2. P. 358–368. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1300
6. Невская Л.В., Лавренчик Е.И., Жданова М.Ю., и др. Международная практика стандартизации аллергенных продуктов // *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2017. Т. 17, № 4. С. 222–229.
7. 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 // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2019. № 2. С. 56–61. doi: 10.14427/jipai.2019.2.56
8. Бержец В.М., Хлгатын С.В., Петрова С.Ю., и др. Изучение свойств водно-солевого микст-аллергена из клещей домашней пыли с целью создания сублингвальной формы // *Медицинская иммунология*. 2018. Т. 20, № 4. С. 597–600. doi: 10.15789/1563-0625-2018-4-597-600
 9. Гланц С.А. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. Ю.А. Данилова; под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова. Москва: Практика, 1999. 459 с.
 10. Brunetto V., Tinghino R., Braschi M.C., et al. Characterization and comparison of commercially available mite extracts for in vivo diagnosis // *Allergy*. 2010. Vol. 65, N 2. P. 184–190. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02150.x
 11. Петрова С.Ю., Хлгатын С.В., Бержец В.М., Васильева А.В. Аллергенсодержащие вакцины для специфической иммунотерапии // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021. Т. 98, № 1. С. 104–112. doi: 10.36233/0372-9311-11
 12. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.
 13. Желтикова Т.М. Аллергены для аллергенспецифической иммунотерапии: достижения и проблемы // *Consilium medicum (Педиатрия)*. 2012. № 1. С. 29–31.
 14. Штыров И.Н., Хасиятуллин А.Ф., Валиев А.Р., и др. Минимизация матричного эффекта при индикации Т-2 токсина методом in-ELISA в растительных пробах // *Ветеринарный врач*. 2021. № 1. С. 56–62. doi: 10.33632/1998-698X.2021-1-56-63

REFERENCES

1. Park J, Jeong KY. Allergen standardization. *Allergy Asthma Res Disease*. 2018;6(4):191. doi: 10.4168/aard.2018.6.4.191
2. Bokov DO, Smirnov VV. Development of approaches to standardization and quality control methods of allergenic extracts used in allergen-specific immunotherapy (ASIT). Materials of the VI International Student Scientific Conference "Student Scientific Forum-2014"; February 15 – March 31. Moscow; 2014. (In Russ). Available from: <https://scienceforum.ru/2014/article/2014003011>. Accessed: 03.12.2021.
3. Smirnov VV, Ignatov AA, Kuzina VN, et al. Mass spectrometry methods for standardization of allergenic preparations. *Biopreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2016;16(3):166–171. (In Russ).
4. Pharmacopoeia.RF. OFS.1.7.2.0034.15. Allergens. (In Russ). Available from: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-7-1-0001-15-allergeny/>. Accessed: 03.12.2021.
5. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoconomics. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):358–368. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1300
6. Nevskaya LV, Lavrenchik EI, Zhdanova MY, et al. International practice of allergen products standardization. *Biopreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2017;17(4):222–229. (In Russ).
7. Berzhets VM, Koreneva SV, Khlgatian SV, et al. Study on 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
8. Berzhets VM, Khlgatian SV, Petrova SY, et al. Study of the properties of the mixed water/salt house dust mite allergen aiming to design its sublingual form. *Meditsinskaya Immunologiya*. 2018;20(4):597–600. (In Russ). doi: 10.15789/1563-0625-2018-4-597-600
9. Glants SA. Medico-biological statistics. Transl. from English by Yu.A. Danilov; ed. by N.E. Buzikashvili, D.V. Samoylov. Moscow: Praktika; 1999. 459 p. (In Russ).
10. Brunetto B, Tinghino R, Braschi MC, et al. Characterization and comparison of commercially available mite extracts for in vivo diagnosis. *Allergy*. 2010;65(2):184–190. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02150.x
11. Petrova SY, Khlgatian SV, Berzhets VM, Vasileva AV. Allergy vaccines for specific immunotherapy. *J Microbiol, Epidemiol Immunobiol*. 2021;98(1):104–112. (In Russ). doi: 10.36233/0372-9311-11
12. Yarilin AA. Immunology: textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p. (In Russ).
13. Zheltikova TM. Allergens for allergen-specific immunotherapy: achievements and challenges. *Consilium medicum*. 2012;(1):29–31. (In Russ).
14. Shtyrov IN, Khasiyatullin AF, Valiev AR, et al. Minimization of the matrix effect when indicating T-2 toxin by in-Elisa in plant samples. *Veterinarian*. 2021;(1):56–62. (In Russ). doi: 10.33632/1998-698X.2021-1-56-63

ОБ АВТОРАХ

* **Петрова Станислава Юрьевна**, к.м.н.;

адрес: Россия, 105064, Москва,
Малый Казённый переулоч, д. 5а;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>;
eLibrary SPIN: 7268-6944; e-mail: petrovastanislava@yandex.ru

Бержец Валентина Михайловна, д.б.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5055-7593>;
eLibrary SPIN: 9097-0947; 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

Самойликов Павел Владимирович, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3580-3199>;
eLibrary SPIN: 4294-2188; e-mail: samoilikov@mail.ru

Хлгatian Светлана Вагинаковна, д.б.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8354-7682>;
eLibrary SPIN: 1476-4605; e-mail: svetkh@gmail.com

Петрова Нина Сергеевна, к.б.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2824-1335>;
eLibrary SPIN: 3151-1562; e-mail: laball21@yandex.ru

Васильева Анна Викторовна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7703-2698>;
eLibrary SPIN: 4294-2188; e-mail: annaksu@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Stanislava Yu. Petrova**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 5a Maly Kazennyi pereulok,
105064 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>;
eLibrary SPIN: 7268-6944; e-mail: petrovastanislava@yandex.ru

Valentina M. Berzhets, Dr. Sci. (Biol), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5055-7593>;
eLibrary SPIN: 9097-0947; 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

Pavel V. Samoilikov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3580-3199>;
eLibrary SPIN: 4294-2188; e-mail: samoilikov@mail.ru

Svetlana V. Khlgatian, Dr. Sci. (Biol);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8354-7682>;
eLibrary SPIN: 1476-4605; e-mail: svetkh@gmail.com

Nina S. Petrova, Cand. Sci. (Biol);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2824-1335>;
eLibrary SPIN: 3151-1562; e-mail: laball21@yandex.ru

Anna V. Vasilyeva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7703-2698>;
eLibrary SPIN: 4294-2188; e-mail: annaksu@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1524>

Аллергический ринит

Н.Г. Астафьева¹, А.А. Баранов², Е.А. Вишнева^{2, 6}, Н.А. Дайхес³, А.В. Жестков⁴, Н.И. Ильина⁵, О.В. Карнеева^{3, 6}, Е.П. Карпова⁷, И.А. Ким^{3, 6}, А.И. Крюков^{8, 6}, О.М. Курбачева^{5, 12}, Р.Я. Мешкова⁹, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 6}, Н.М. Ненашева⁷, Г.А. Новик¹⁰, Е.В. Носуля⁸, К.С. Павлова⁵, А.Н. Пампура⁶, В.М. Свистушкин¹¹, Л.Р. Селимзянова^{2, 11}, М.Р. Хаитов⁵, **Р.М. Хаитов⁵**

¹ Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

⁴ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

⁵ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

⁶ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁷ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

⁸ Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского, Москва, Российская Федерация

⁹ Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация

¹⁰ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

¹² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Аллергический ринит — одно из наиболее распространённых заболеваний (около 10–24% населения страдают аллергическим ринитом в Российской Федерации), встречающихся в популяции независимо от пола и возраста. Актуальность проблемы связана с увеличением количества больных и тем фактом, что аллергический ринит рассматривается как фактор риска развития бронхиальной астмы.

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 аллергического ринита. Описаны методы лечения, медицинской реабилитации и профилактики. Изложены порядок оказания медицинской помощи и особенности течения у разных групп больных (дети; беременные).

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: аллергический ринит; клинические рекомендации; эпидемиология; патогенез; клиническая картина; диагностика; терапия.

Как цитировать

Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И., Карнеева О.В., Карпова Е.П., Ким И.А., Крюков А.И., Курбачева О.М., Мешкова Р.Я., Намазова-Баранова Л.С., Ненашева Н.М., Новик Г.А., Носуля Е.М., Павлова К.С., Пампура А.Н., Свистушкин В.М., Селимзянова Л.Р., Хаитов М.Р., **Хаитов Р.М.** Аллергический ринит // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 1. С. 100–141. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1524>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1524>

Allergic rhinitis

Natalia G. Astafieva¹, Alexander A. Baranov², Elena A. Vishneva^{2, 6}, Nikolay A. Daihes³, Alexander V. Zhestkov⁴, Natalya I. Ilyina⁵, Olga V. Karneeva^{3, 6}, Elena P. Karpova⁷, Irina A. Kim^{3, 6}, Andrey I. Kryukov^{8, 6}, Oksana M. Kurbacheva^{5, 12}, Raisa Ya. Meshkova⁹, Leyla S. Namazova-Baranova^{2, 6}, Natalia M. Nenasheva⁷, Gennadiy A. Novik¹⁰, Evgeny V. Nosulya⁸, Ksenia S. Pavlova⁵, Alexander N. Pampura⁶, Valery M. Svistushkin¹¹, Liliya R. Selimzyanova^{2, 11}, Musa R. Khaitov⁵, **Rakhim M. Khaitov⁵**

¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

² Research Institute of Pediatrics and Children's Health of Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

³ The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

⁴ Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

⁵ National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

⁶ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁷ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁸ The Sverzhhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute, Moscow, Russian Federation

⁹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

¹⁰ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

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

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

ABSTRACT

Allergic rhinitis is one of the most common diseases (~10%–24% of the population experience allergic rhinitis in the Russian Federation) occurring in the population regardless of sex and age. The urgency of the problem is associated with an increase in the number of patients and the fact that allergic rhinitis is considered a risk factor for the development of asthma.

The clinical allergic rhinitis guideline aimed to optimize patient care, up-to-date information about the epidemiology, and disease etiology and pathogenesis. Herein, we present the actual data about the allergic rhinitis classification and its clinical signs and modern (clinical, laboratory, and instrumental) and differential diagnostics. Studies reported allergic rhinitis treatment, rehabilitation, and prevention in the guidelines. The authors describe in detail the existing healthcare options for patients with allergic rhinitis, diagnostic features, and care in partial groups of population (children and pregnant women). The clinical guidelines are recommended for medical doctors (independently from qualification), under- and postgraduate students, universities tutors, residents, and researchers.

Keywords: allergic rhinitis; clinical practice guidelines; epidemiology; pathogenesis; clinical presentation; diagnostics; therapy.

To cite this article

Astafieva NG, Baranov AA, Vishneva EA, Daihes NA, Zhestkov AV, Ilyina NI, Karneeva OV, Karpova EP, Kim IA, Kryukov AI, Kurbacheva OM, Meshkova RYA, Namazova-Baranova LS, Nenasheva NM, Novik GA, Nosulya EV, Pavlova KS, Pampura AN, Svistushkin VM, Selimzyanova LR, Khaitov MR, **Khaitov RM.** Allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(1):100–141. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1524>

Список сокращений

ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) — Аллергический ринит и его влияние на астму, международный согласительный документ

EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) — Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии

FcεRI — высокоаффинный Fc-рецептор иммуноглобулина E

FDA (Food and Drug Administration) — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

IgE — иммуноглобулины класса E

MS (medical score) — средний суммарный балл потребности в медикаментах

TNSS (Total nasal symptom score) — средний суммарный балл назальных симптомов

TNSS + MS — скорректированный балл назальных симптомов с учётом потребности в медикаментах

REM (rapid eye movement) — фаза быстрого сна

Th₂ — Т-лимфоциты хелперы 2-го типа

АГ — антигистаминные средства

АД — артериальное давление

АЗ — аллергические заболевания

АК — аллергический конъюнктивит

АЛР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент

АР — аллергический ринит

АСИТ — аллергенспецифическая иммунотерапия

АТХ — анатомио-терапевтическо-химическая классификация, международная система классификации лекарственных средств

БА — бронхиальная астма

ВАШ — визуальная аналоговая шкала

ИЛ — интерлейкин

ИНГКС — интраназальные глюкокортикостероиды (кортикостероиды для местного, назального применения)

КАР — круглогодичный аллергический ринит

КР — клинические рекомендации

КТ — компьютерная томография

МКБ-10 — Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, Десятого пересмотра, принятая 43-й Всемирной ассамблеей здравоохранения

НАР — неаллергический ринит

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

нсН₁-АГ — антигистаминные средства системного действия без седативного эффекта (последнего поколения)

НЯ — нежелательные явления

ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду

ПКИТ — подкожная иммунотерапия

ПСВ — пиковая скорость выдоха

РААКИ — Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов

РКИ — рандомизированные клинические исследования

САР — сезонный аллергический ринит

СЛИТ — сублингвальная иммунотерапия

УДД — шкала оценки уровней достоверности доказательств

УУР — шкала оценки уровней убедительности рекомендаций

ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких

ЧСС — частота сердечных сокращений

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Сенсибилизация — повышенная чувствительность к определённому аллергену/виду аллергенов; определяется при кожном тестировании и/или повышенном уровне специфических IgE; выделяют клинически значимую и латентную сенсибилизацию.

Клинически значимая сенсибилизация (аллергия) — наличие клинических проявлений, соответствующих выявленной сенсибилизации.

Латентная сенсибилизация — наличие сенсибилизации в отсутствие клинических проявлений.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

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

Аллергический ринит (АР) — заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа (которое развивается

под действием 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) [1–7].

АР рассматривается как фактор риска развития БА [4–7]. Неконтролируемый АР среднетяжёлого течения приводит к снижению контроля над симптомами БА [5–8].

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

Основными этиологическими факторами АР являются:

- Пыльца растений. АР, обусловленный сенсibilизацией (повышенной чувствительностью) к аллергенам ветроопыляемых растений, носит название поллиноза, или сенной лихорадки. Для каждого региона существует свой календарь пыления (цветения) растений, который зависит от климатогеографических особенностей. Для средней полосы России выделяют три основных периода цветения аллергенных растений: весенний (апрель–май) связан с пылением деревьев (берёза, ольха, орешник, дуб и др.); ранний летний (июнь – середина июля) связан с цветением злаковых или луговых трав (тимopheевка, овсяница, ежа, райграс, костёр, рожь, мятлик и др.); поздний летний – осенний (середина июля – сентябрь) связан с цветением сорных: сложноцветных (подсолнечник, полынь, амброзия, циклахена), крапивных (крапива) и маревых (лебеда).
- Аллергены клещей домашней пыли (видов *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*).
- Эпидермальные аллергены (кошки, собаки, лошади и т.д.).
- Грибковые аллергены (плесневых грибов).
- Другие аллергены домашней пыли (библиотечной пыли, тараканов).

Хотя споры грибов и аллергены клещей домашней пыли относятся к круглогодичным аллергенам, их количество в окружающем воздухе также зависит от времени года. Таким образом, персистирующий АР может иметь волнообразное течение и сопровождаться сезонными вспышками.

- Профессиональный АР наблюдается у лиц, постоянно контактирующих по роду своей деятельности с разными аллергенами, например с мукой, медикаментами, пухом, пером, животными, латексом и другими аллергенами (встречается у зоотехников, ветеринаров, работников хлебозаводов, фармацевтов, медицинских работников и др.).
- Пищевые аллергены. Пищевая аллергия редко встречается у пациентов с АР, не сопровождающимся другими симптомами. С другой стороны, ринит — это

частый симптом пищевой аллергии у пациентов с поражением различных органов. У пациентов с поллинозом часто развиваются нежелательные реакции после приёма растительных продуктов. Они связаны с тем, что у пыльцевых и пищевых аллергенов имеются общие эпитопы, перекрёстно реагирующие с IgE. Тяжесть симптомов такой пыльцево-пищевой аллергии варьирует от развития местных реакций в виде орального аллергического синдрома (oral allergy syndrome — покалывание во рту, глотке, местный отёк в полости рта) до тяжёлой системной анафилаксии.

АР по механизму развития относится к аллергическим реакциям немедленного типа (IgE-опосредованная реакция) [9].

Попадая в организм, аллерген фрагментируется в антигенпрезентирующих клетках до упрощённых пептидов, которые затем представляются с помощью белков главного комплекса гистосовместимости этих клеток Т-клеткам-помощникам (Th₂-клеткам). Th₂-клетки в свою очередь, активизируясь, продуцируют ряд цитокинов, в частности интерлейкин-4 (ИЛ-4) (и/или альтернативную молекулу ИЛ-13), ИЛ-5, -6, -10, а также экспрессируют на своей поверхности лиганд для CD40 (CD40L или CD154), что обеспечивает необходимый сигнал для В-клетки к индукции синтеза IgE. Образовавшийся аллергенспецифический IgE фиксируется на имеющих к ним очень высокое сродство специализированных рецепторах FcεRI, расположенных на тучных клетках слизистых оболочек и соединительной ткани, и базофилах, а также низкоаффинных FcεRII, экспрессирующихся на поверхности В-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и, возможно, Т-лимфоцитов. При повторном поступлении аллерген связывается с IgE-антителами, что вызывает цепь биохимических превращений мембранных липидов (патохимическую фазу), следствием которых является секреция медиаторов, таких как гистамин, метаболиты арахидоновой кислоты (простагландина D2, сульфидопептидных лейкотриенов C4, D4, E4), фактора активации тромбоцитов, активация плазменных кининов [2, 9].

Медиаторы, возбуждая рецепторы органов-мишеней, индуцируют патофизиологическую фазу атопической реакции: повышение сосудистой проницаемости и отёк ткани, сокращение гладкой мускулатуры, гиперсекрецию слизистых желёз, раздражение периферических нервных окончаний. Эти изменения составляют основу быстрой (ранней) фазы аллергической реакции, развивающейся в течение первых минут действия аллергена (симптомы: зуд, чихание, водянистые выделения из носа). Подготовка миграции клеток из сосудов в ткань обеспечивается изменением кровотока в микрососудах и экспрессией молекул клеточной адгезии на эндотелии и лейкоцитах. Последовательное участие в процессе молекул адгезии и хемокинов приводит к инфильтрации тканей базофилами, эозинофилами, Т-лимфоцитами, тучными клетками, клетками Лангерганса. После активации они также секретируют проаллергические (провоспалительные) медиаторы, что формирует позднюю (или отсроченную) фазу

аллергической реакции (через 4–6 ч; симптомы: заложенность носа, назальная гиперреактивность, аносмия) [2, 9].

Для накопления в ткани лимфоцитов требуется довольно продолжительное время, поэтому цитокины Т-лимфоцитов (Th₂-профиля) вовлекаются в процесс поддержания аллергического воспаления только на заключительных этапах. Принято считать, что изменения в клеточном составе за счёт поступления эозинофилов, базофилов, Th₂-клеток и поддержания активности тучных клеток во время поздней фазы аллергического ответа имеют отношение к сдвигу общей реактивности слизистой оболочки носа. На таком изменённом фоне последующие воздействия аллергена вызывают более выраженные клинические симптомы (праймирующий эффект). Неспецифическая гиперреактивность слизистой оболочки носа у пациентов с АР выражается в повышенной чувствительности к разнообразным неспецифическим раздражающим воздействиям (резкие запахи, изменение температуры окружающей среды и т.п.). В основе неспецифической тканевой гиперреактивности также могут лежать конституциональные особенности, изменение рецепторной чувствительности к медиаторам и раздражающим стимулам, нарушение рефлекторных реакций, сосудистые и микроциркуляторные изменения [2, 9].

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

Распространённость АР в разных странах мира составляет 4–32%, в России — 10–24% [1–8, 10–16]. Обращают на себя внимание низкий уровень обращаемости пациентов с АР на ранних стадиях заболевания и поздняя диагностика. Чаще всего заболевание дебютирует в первой половине жизни. АР часто ассоциирован с БА, которая выявляется у 15–38% пациентов с АР [1, 2, 4–8, 11–22]. В то же время 55–85% пациентов с БА отмечают симптомы АР [1–8, 11–22].

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

J30.1 Аллергический ринит, вызванный пылью растений.

J30.2 Другие сезонные аллергические риниты.

J30.3 Другие аллергические риниты.

J30.4 Аллергический ринит неуточнённый.

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

В зависимости от этиологического фактора выделяют сезонный (САР), круглогодичный/бытовой (КАР) или профессиональный АР.

По характеру течения выделяют:

- интермиттирующий АР: симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году;
- персистирующий АР: симптомы беспокоят более 4 дней в неделю и более 4 недель в году.

По степени тяжести:

- лёгкая степень: у пациента имеются слабовыраженные симптомы ринита, которые не нарушают дневную активность и сон;
- средняя степень: симптомы ринита препятствуют работе, учёбе, занятиям спортом, нарушают сон пациента;
- тяжёлая степень: симптомы значительно ухудшают качество жизни пациента, который в отсутствие терапии не может нормально работать, учиться, заниматься спортом; значительно нарушается ночной сон.

По стадии заболевания: обострение, ремиссия.

Формулировка диагноза включает указание спектра аллергенов, к которым выявлена повышенная чувствительность.

Отдельной формой является локальный АР. При локальном АР имеются характерные симптомы АР, чёткая связь обострения заболевания с контактом с аллергеном при отрицательных результатах стандартных методов аллергодиагностики (кожных проб и специфических IgE в сыворотке крови). При локальном АР специфические IgE к причинно-значимому аллергену определяются в назальном секрете (недоступно для России); а также отмечаются положительные провокационные назальные тесты с причинно-значимым аллергеном [22].

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

АР проявляется следующими основными симптомами:

- заложенность носа (обструкция), характерное дыхание ртом, сопение, храп, изменение голоса;
- ринорея (водянистые выделения из носа);
- чихание (нередко приступообразное, чаще в утренние часы, пароксизмы чихания могут возникать спонтанно);
- зуд, реже чувство жжения в носу (иногда сопровождается зудом нёба и глотки); зуд носа может проявляться характерным симптомом — «аллергическим салютом» (постоянное почёсывание кончика носа с помощью ладони движением снизу-вверх), в результате чего у части пациентов появляется поперечная носовая складка, расчёсы, царапины на носу;
- снижение обоняния (на поздних стадиях ринита).

Дополнительные симптомы АР развиваются вследствие обильного выделения секрета из носа, нарушения дренирования околоносовых пазух и проходимости слуховых труб:

- раздражение, отёчность, гиперемия кожи над верхней губой и у крыльев носа;
- носовые кровотечения вследствие форсированного сморкания и травматического туалета носа;

- боль в горле, покашливание (проявления сопутствующего аллергического фарингита, ларингита);
 - боль и треск в ушах, особенно при глотании; нарушение слуха (проявления аллергического тулоотита).
- Общие неспецифические симптомы, наблюдаемые при АР:

- слабость, недомогание, раздражительность;
- головная боль, повышенная утомляемость, нарушение концентрации внимания;
- нарушение сна, подавленное настроение;
- редко — повышение температуры.

АР часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, атопическая БА [1–8, 11–22, 24].

Симптомы АР варьируемы по времени и интенсивности, при этом прослеживается связь между воздействием причинно-значимого аллергена и развитием симптомов (сезонные обострения, обусловленные пылением аллергенных растений, или обострение после контакта с домашними животными), а также эффект элиминации — уменьшение проявлений вплоть до полного исчезновения симптомов в отсутствие воздействия аллергена.

Пациенты с САР нередко отмечают синдром перекрёстной пищевой непереносимости (оральный аллергический синдром; при употреблении в пищу в основном свежих фруктов и овощей, орехов и семян), симптомы которого имеют различные клинические проявления — от лёгкого зуда во рту до развития анафилаксии.

АР является фактором риска развития БА (уровень убедительности рекомендаций А; уровень достоверности доказательств 1) [4–7, 11–22, 25]. Установлены факты, указывающие на взаимосвязь АР и БА:

- высокая частота встречаемости (в 15–60% случаев) БА и АР у одних и тех же пациентов (уровень убедительности рекомендаций А; уровень достоверности доказательств 1) [11–22, 25];
- повышение реактивности бронхов к ацетилхолину и его производным и к причинно-значимому аллергену при проведении провокационных ингаляционных тестов, что отмечается у пациентов с АР, протекающим без приступов удушья (уровень убедительности рекомендаций В; уровень достоверности доказательств 3) [26, 27];
- в период обострения АР у пациентов отмечается снижение показателей проходимости бронхов (уровень убедительности рекомендаций В; уровень достоверности доказательств 3) [26, 27];
- повышенное содержание аллергенспецифических IgE-антител в назальном смыве у пациентов с БА, у которых нет клинических признаков АР (уровень убедительности рекомендаций С; уровень достоверности доказательств 3) [23, 27];
- введение причинно-значимого аллергена и медиаторов воспаления в полость носа вызывает нарушение бронхиальной проходимости у пациентов, страдающих

БА (уровень убедительности рекомендаций С; уровень достоверности доказательств 4) [4, 26, 27];

- у пациентов, длительно страдающих патологией носа и околоносовых пазух, нередко впоследствии развивается БА (уровень убедительности рекомендаций А; уровень достоверности доказательств 1) [4–27].

Существование взаимосвязи АР и БА является важнейшим обоснованием для своевременного проведения рациональной терапии у пациентов с АР, в частности аллергенспецифической иммунотерапии. Показано, что риск формирования БА у пациентов с АР существенно снижается при многолетнем проведении аллергенспецифической иммунотерапии (уровень убедительности рекомендаций А; уровень достоверности доказательств 1) [28–35].

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

Диагноз аллергического ринита устанавливается на основании анализа аллергологического анамнеза, характера клинических симптомов и результатов специфического аллергологического обследования пациента [1–7].

Критерии установления диагноза/состояния:

- наличие характерных жалоб: ежедневно проявляющиеся в течение часа и более хотя бы два из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа; выделения из носа (ринорея); чихание; зуд в полости носа;
- наличие анамнестических данных, указывающих на связь возникновения жалоб после контакта с предполагаемым причинно-значимым аллергеном; наличие других аллергических заболеваний (аллергический конъюнктивит, бронхиальная астма, синдром перекрёстной пищевой непереносимости, атопический дерматит);
- наличие положительных результатов аллергологического обследования.

Комментарий. Согласно требованиям к разработке клинических рекомендаций, необходимо указывать силу рекомендаций и доказательную базу в соответствии со шкалами оценки уровня достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР), что для многих рекомендаций будет иметь низкий уровень по причине отсутствия посвящённых им клинических исследований. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения. Наличие характерных жалоб, анамнестических данных, указывающих на связь возникновения жалоб после контакта с предполагаемым причинно-значимым аллергеном, и результатов согласующихся положительных результатов аллергологического обследования являются необходимым условием для установки диагноза, вытекающим из самого определения аллергического ринита.

Обследование, лечение и динамическое наблюдение пациента с АР должно проводиться параллельно врачами двух специальностей: врачами-оториноларингологами и врачами-аллергологами-иммунологами, что позволяет обеспечить оптимальный комплексный подход к терапии АР.

Врач-оториноларинголог проводит визуальную оценку полости носа, переднюю риноскопию, эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки, дифференциальную диагностику АР с другими заболеваниями полости носа и околоносовых пазух, выявление осложнённых форм АР; выявляет наличие анатомических нарушений в полости носа, определяет показания к хирургическому лечению таких пациентов.

Врач-аллерголог-иммунолог определяет тактику аллергообследования, проводит постановку кожных и провокационных тестов, интерпретацию результатов аллергообследования, исключает или подтверждает наличие БА, определяет целесообразность проведения аллергенспецифической иммунотерапии, проводит аллергенспецифическую иммунотерапию.

2.1. Жалобы и анамнез

• Рекомендуется сбор анамнеза и жалоб при болезнях верхних дыхательных путей у пациента с подозрением на АР с целью подтверждения диагноза, определения степени тяжести и выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [1, 2, 4, 6, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Характерными являются ежедневно проявляющиеся в течение часа и более хотя бы два из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа; выделения из носа (ринорея); чихание; зуд в полости носа. Наличие всех симптомов необязательно. У пациентов с КАР ведущими симптомами являются заложенность носа, выраженное затруднение носового дыхания, выделения из носа слизистого характера. У пациентов с САР наиболее частыми симптомами являются приступообразное чихание, зуд в носу и ринорея. Помимо классических симптомов АР, нередко отмечаются общее недомогание, головная боль, боль в ухе, снижение слуха, нарушение обоняния, носовые кровотечения, першение в горле, кашель, глазные симптомы. Важнейшим фактором диагностики является тщательный сбор анамнеза, который укажет на причины возникновения, продолжительность и разрешение симптомов, наличие аллергических заболеваний (аллергический конъюнктивит, БА, атопический дерматит) у пациента и его кровных родственников, причинно-следственные особенности возникновения признаков болезни и её обострений.

2.2. Физикальное обследование

• Рекомендуется всем пациентам как при подозрении на АР, так и при установленном диагнозе проводить физикальное обследование, включающее визуальное

исследование верхних дыхательных путей, визуальный осмотр общетерапевтический и аускультацию общетерапевтическую с целью определения клинико-динамических особенностей заболевания, выявления признаков сопутствующей аллергопатологии (бронхиальная астма, аллергический конъюнктивит, атопический дерматит) и создания ориентиров в определении тяжести состояния [1, 2, 4, 6, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Характерны внешние признаки ринита: затруднение носового дыхания; приоткрытый рот; тёмные круги под глазами. Могут наблюдаться слизистое, слизисто-гнойное отделяемое из носа (в случае присоединения вторичной инфекции), мацерация кожи над верхней губой и в области крыльев носа; отёчность лица, «аллергический салют» (потирание ладонью кончика носа).

• Рекомендуется всем пациентам при первичном обращении исходно и через 2–4 недели после назначения терапии оценить уровень контроля над симптомами аллергического ринита и функциональный статус пациента с помощью нормального теста «дыхание с закрытым ртом» и визуальной аналоговой шкалы (Приложение Г1 и Г2) с целью определения степени тяжести, объёма терапии, а в динамике — с целью оценки эффективности назначенной ранее терапии и целесообразности её изменения [36–40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

2.3. Лабораторные диагностические исследования

• Рекомендуется пациентам с выраженными симптомами в период обострения АР проводить исследование общего (клинического) анализа крови развёрнутого с целью выявления возможного повышения уровня эозинофилов [1, 2] или выявления маркеров бактериального воспаления с целью дифференциальной диагностики с другой патологией или выявления осложнений для определения тактики терапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Повышение уровня эозинофилов возможно в период обострения АР. Вместе с тем эозинофилия периферической крови может иметь другие причины (паразитарные инвазии, грибковая инфекция и др.). Нормальный уровень эозинофилов периферической крови не является доказательством отсутствия аллергического заболевания. Необходимо также учитывать, что на данный параметр влияет приём некоторых медикаментов: приём антигистаминных средств системного действия, антагонистов лейкотриеновых рецепторов и глюкокортикоидов (системного действия) может приводить к снижению уровня эозинофилии периферической крови.

Повышение уровня маркеров бактериального воспаления (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево) является поводом для поиска очага инфекционного воспаления, в первую очередь острого риносинусита [7].

- Рекомендуется всем пациентам цитологическое исследование смывов с верхних дыхательных путей с целью выявления эозинофилии носового секрета при первичной диагностике АР, а в дальнейшем — при дифференциальной диагностике с другим хроническим ринитом и контроле эффективности терапии [7, 41–44].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий. Характерно увеличение относительного количества эозинофилов до 10% и более. Вместе с тем эозинофилия цитологии носового секрета может иметь другие причины (NARES, полипозный риносинусит и др.). Необходимо также учитывать, что на данный параметр влияет приём некоторых медикаментов: приём антигистаминных средств системного и местного действия, антагонистов лейкотриеновых рецепторов, глюкокортикоидов (системного действия) и кортикостероидов (местного действия, назальные препараты) может приводить к снижению уровня эозинофилии цитологии носового секрета [7, 41–44].

- Не рекомендуется пациентам с АР проводить исследование уровня сывороточного иммуноглобулина Е в крови (общего уровня IgE в крови) [45–48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Нормальный или повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови не является доказательством отсутствия или наличия аллергического заболевания, в том числе АР [45–48]. Нормальный уровень общего IgE может сочетаться с повышенным уровнем специфических IgE к причинно-значимым аллергенам, в то же время повышенный уровень общего IgE может наблюдаться в отсутствие сенсibilизации и атопии (иными причинами повышенного уровня общего IgE могут быть паразитарная инвазия, грибковая инфекция, онкопатология, гипер-IgE-синдром и др.).

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется всем пациентам с АР как при подозрении на АР, так и при установленном диагнозе проводить переднюю риноскопию с целью выявления характерных признаков АР, анатомических особенностей и дифференциальной диагностики с другой патологией [1, 2, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Характерны отёк носовых раковин, значительное количество водянистого секрета, ярко-красный цвет слизистой в период обострения САР, цианотичный или серый цвет слизистой при КАР,

пятнистость («мраморность») слизистой (симптом Воячека), могут выявляться полипы.

- Рекомендуется пациентам с АР при неэффективности стандартной терапии и/или при осложнённых формах АР проводить эндоскопическую эндоназальную ревизию полости носа, носоглотки и околоносовых пазух с целью выявления анатомических нарушений полости носа и околоносовых пазух и дифференциальной диагностики с другой патологией для определения тактики терапии [1, 5, 7, 49–52].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Эндоскопическое исследование позволяет выявить анатомические нарушения полости носа и околоносовых пазух и другую патологию. Аппликационная проба с раствором адреномиметика может использоваться для выявления обратимого характера назальной обструкции.

- Рекомендуется пациентам с АР при наличии симптомов риносинусита и/или маркеров бактериального воспаления проводить рентгенографию придаточных пазух носа с целью исключения гнойного осложнения и определения тактики терапии [1, 5, 7, 51, 52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Показаниями для рентгенологического исследования полости носа и околоносовых пазух являются наличие симптомов риносинусита (наличие гнойного отделяемого из полости носа, наличие боли в проекции пазух носа, головная боль, повышение температуры); наличие маркеров бактериального воспаления (лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы в клиническом анализе крови).

- Рекомендуется пациентам с АР при неэффективности стандартной терапии, выраженной и продолжительной назальной обструкции, стойкой и продолжительной anosмии и/или отрицательных результатах аллергообследования проводить компьютерную томографию придаточных пазух носа, гортани с целью дифференциальной диагностики и выявления других причин назальной обструкции [7, 51, 52].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий. Компьютерную томографию проводят с целью дифференциальной диагностики АР, выявления других причин назальной обструкции или при осложнённых формах АР, в первую очередь при полипозном риносинусите.

- Рекомендуется пациентам с АР при наличии жалоб на кашель, свистящее дыхание, приступы затруднения дыхания, одышку проводить исследование неспровоцированных дыхательных объёмов и потоков (исследование функции внешнего дыхания) с целью выявления скрытого бронхоспазма и определения тактики ведения пациента [2, 10, 26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Аллергический ринит является фактором риска развития бронхиальной астмы. У пациентов с аллергическим ринитом в период обострения может отмечаться снижение экспираторных потоков при исследовании функции внешнего дыхания, что может быть предиктором развития бронхиальной астмы. Обращают внимание на снижение скоростных показателей — ОФВ₁; при снижении данного показателя проводится тест с бронхолитическим средством на выявление скрытого бронхоспазма [2, 10, 26].

2.5. Иные диагностические исследования

Аллергообследование необходимо для подтверждения аллергической природы ринита, выявления причинно-значимых аллергенов с целью выработки рекомендаций по образу жизни, питанию и определения целесообразности проведения аллергенспецифической иммунотерапии. Аллергологическое обследование может проводиться методом кожного тестирования с небактериальными аллергенами (накожные исследования реакции на аллергены), определения уровня специфических IgE в сыворотке крови, проведения провокационных тестов.

Выбор метода аллергологического обследования определяется доступностью и оснащённостью аллергологического кабинета и наличием/отсутствием противопоказаний к проведению кожного тестирования.

- Рекомендуется пациентам с АР при отсутствии противопоказаний к тестированию проводить накожные исследования реакции на аллергены (кожное тестирование с небактериальными аллергенами) с целью подтверждения аллергической природы ринита, выявления причинно-значимых аллергенов с целью выработки рекомендаций по образу жизни, питанию и определения целесообразности проведения аллергенспецифической иммунотерапии [1, 2, 5, 7, 41, 53–56].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. Кожные пробы проводят в условиях аллергологического кабинета специально обученная медицинская сестра или врач-аллерголог-иммунолог. Наиболее часто применяют *prick*-тесты (тесты уколом) или скарификационные тесты. Результаты тестирования с аллергенами соотносят с результатами отрицательного и положительного тест-контроля. Результаты кожных проб очень важны для диагностики атопических заболеваний, однако они не являются абсолютными, имеют противопоказания [1, 2, 7]. На достоверность результатов могут влиять ранний детский (до 5 лет) или, наоборот, преклонный (старше 60 лет) возраст пациента, приём глюкокортикоидов (системного действия), антигистаминных средств системного действия, психотропных препаратов (снижают кожную чувствительность), дермографизм (ложноположительный результат), непродолжительный период после острой аллергической реакции (ложноотрицательный результат) и др.

- Рекомендуется пациентам с АР при наличии противопоказаний или иных причин, препятствующих проведению кожного тестирования, при сомнительных результатах кожного тестирования, расхождении данных, полученных при сборе анамнеза, с результатами кожного тестирования исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения (определение уровня аллергенспецифических IgE-антител) с целью подтверждения аллергической природы ринита, выявления причинно-значимых аллергенов с целью выработки рекомендаций по образу жизни, питанию и определения целесообразности проведения аллергенспецифической иммунотерапии [1, 2, 5, 7, 41, 57–62].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Определение уровня аллергенспецифических IgE-антител в сыворотке особенно важно при неубедительных результатах кожных проб либо при невозможности их постановки (например, в период обострения аллергического заболевания или наличии иных противопоказаний), отсутствии необходимых диагностических аллергенов (например, грибковых аллергенов). На достоверность результата влияет используемая тест-система, которая может иметь невысокую чувствительность и специфичность, что в свою очередь отражается как в ложноположительном, так и в ложноотрицательном результате. Золотым стандартом лабораторной аллергодиагностики является иммунофлюоресценция на твёрдой фазе, например с использованием автоматизированного прибора *ImmunoCAP*, которая обладает высокой чувствительностью к выявлению специфических IgE в сверхнизких концентрациях и, согласно независимым исследованиям, является наиболее точной и стабильной. Отчёт по тесту выглядит как количественный результат и считается позитивным при значении >0.70 kU/l [2, 7].

Компонентная (молекулярная) диагностика относится к третьему уровню аллергодиагностики, используется для картирования аллергенной сенсibilизации пациента на молекулярном уровне с применением очищенных натуральных или рекомбинантных аллергенных молекул вместо экстрактов аллергенов [61, 62]. Не рекомендуется всем пациентам с АР проводить молекулярную диагностику. Данный метод может быть использован при расхождении данных анамнеза и результатов аллергообследования первого уровня (кожные пробы, определение специфических IgE), при неэффективности АСИТ, при назначении АСИТ рекомбинантными аллергенами.

Исследование уровня общего IgE в сыворотке крови пациента с целью постановки диагноза АР нецелесообразно, так как не даёт необходимой диагностической информации, не имеет ценности в проведении дифференциальной диагностики и никак не влияет на выбор лечения (см. выше, раздел 2.3) [7].

Назальный провокационный тест с аллергенами проводят для уточнения диагноза при возникновении расхождений между данными анамнеза и результатов других методов диагностики, а также при множественной сенсibilизации к различным аллергенам и необходимости выбора клинически значимого аллергена для проведения АСИТ. Все провокационные тесты может проводить только аллерголог-иммунолог, владеющий методикой выполнения данной процедуры в условиях специализированного аллергологического кабинета или стационара.

Интерпретация полученных результатов аллергообследования проводится в сопоставлении с данными анамнеза. Определяют клинически значимую и латентную сенсibilизацию.

Дифференциальную диагностику АР рекомендовано проводить со следующими заболеваниями: инфекционный ринит; ринит, обусловленный аномалиями внутриносовых анатомических структур, включая аденоиды (у детей) и полипозный риносинусит; неинфекционный неаллергический ринит (НАР) и его фенотипы/субфенотипы: неаллергический эозинофильный ринит; лекарственно-индуцированный НАР (вследствие применения нестероидных противовоспалительных препаратов, опосредованный сосудистыми эффектами альфа-адреноблокаторов и бета-адреноблокаторов, обусловленный приёмом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), резерпина или длительным

использованием адреномиметиков (стимуляторов альфа-1-адренорецепторов, деконгестантов); гормональный НАР (связанный с беременностью, половым созреванием, менструальным циклом, приёмом гормональных контрацептивов системного действия, акромегалией, гипотиреозом); неаллергический профессиональный ринит (индуцированный низкомолекулярными химическими соединениями/ирритантами); ринит пожилых людей (атрофический); ринит, вызванный пищевыми продуктами/алкоголем; идиопатический НАР.

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИЮ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

• Рекомендуется достижение полного контроля симптомов АР. При сохранении триггерных факторов (продолжающееся воздействие причинно-значимого аллергена, воздействие табачного дыма, других ирритантов) можно говорить лишь о снижении выраженности симптомов АР.

К основным принципам лечения АР относят (табл. 1) медикаментозную терапию; элиминационные мероприятия; аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ).

Таблица 1. Ступенчатый подход к терапии АР

Table 1. Stepwise approach for Allergic Rhinitis Management

Иммунотерапия (АСИТ)			
Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)			
Фармакотерапия для контроля симптомов			
1-я ступень	2-я ступень	3-я ступень	4-я ступень (лечение только специалистом)
Один из: <ul style="list-style-type: none"> • нсН₁-АГ • интраназальные АГ • кромоглициевая кислота (назальный препарат) • АЛР 	Один из: <ul style="list-style-type: none"> • ИНГКС (предпочтительно) • нсН₁-АГ • интраназальные АГ • АЛР 	Комбинация ИНГКС с одним или более из: <ul style="list-style-type: none"> • нсН₁-АГ • интраназальные АГ • АЛР 	<ul style="list-style-type: none"> • Рассмотреть терапию тяжёлого АР омализумабом • Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии
Препараты скорой помощи			
Адреномиметики коротким курсом			Глюкокортикоиды (системного действия, пероральные)
Перепроверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем увеличивать терапию (step-up)			

Примечание. нсН₁-АГ — антигистаминные средства системного действия без седативного эффекта (последнего поколения); АЛР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ИНГКС — интраназальные глюкокортикостероиды, кортикостероиды для местного, назального применения (код по АТХ R01AD).

Note: нсН₁-АГ — non-sedative systemic H₁ antihistamine (second generation); LTRA — leukotriene receptor antagonists; INCS — intranasal corticosteroids — corticosteroids for topical, nasal application (ATC code R01AD).

3.1. Медикаментозная терапия

- Рекомендуется всем пациентам с АР назначение антигистаминных средств системного действия без седативного эффекта (последнего поколения) с целью уменьшения зуда в полости носа, чихания, ринореи, заложенности носа [1–7, 63–81].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. *Рекомендуется применение антигистаминных средств системного действия без седативного эффекта (н₁-АГ) с преимущественными характеристиками: селективное воздействие на Н₁-рецепторы, быстрое наступление клинического эффекта, эффективность в течение 24 ч и более, отсутствие тахифилаксии (привыкания), высокий уровень безопасности, отсутствие седативного эффекта, отсутствие клинически значимых взаимодействий с пищей, лекарственными препаратами, не должны являться субстратами транспортных белков, отсутствие взаимодействия с системой цитохромов Р4503А (СYP3А), отсутствие кардиотоксичности [1–5, 7, 63–81]. Отдельные н₁-АГ различаются по фармакодинамике и фармакокинетике, способности проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать седацию (более выражено у цетиризина, в зависимости от дозы) и, возможно, по способности подавлять действие провоспалительных медиаторов, участвующих в развитии аллергической реакции [63–81].*

Дезлоратадин (код АТХ: R06AX27) детям в возрасте от 6 до 12 месяцев по 1 мг 1 раз в сутки; детям в возрасте с 1 года до 5 лет по 1,25 мг 1 раз в сутки; детям в возрасте от 6 до 11 лет по 2,5 мг 1 раз в сутки; взрослым и подросткам от 12 лет по 5 мг 1 раз в сутки.

Левосетиризин (код АТХ: R06AE09) детям в возрасте от 2 до 6 лет по 1,25 мг 2 раза в сутки; взрослым и детям старше 6 лет по 5 мг 1 раз в сутки.

Лоратадин** (код АТХ: R06AX13) детям в возрасте от 2 до 12 лет при массе тела 30 кг и менее по 5 мг 1 раз в сутки, при массе тела более 30 кг — по 10 мг 1 раз в сутки; взрослым и подросткам старше 12 лет по 10 мг 1 раз в сутки.

Фексофенадин (код АТХ: R06AX26) детям в возрасте от 6 до 11 лет по 30 мг 1 раз в сутки; взрослым и подросткам старше 12 лет по 120 мг в сутки.

Цетиризин** (код АТХ: R06AE07) детям в возрасте от 6 до 12 месяцев по 2,5 мг 1 раз в сутки; детям в возрасте от 1 года до 2 лет по 2,5 мг 2 раза в сутки; детям в возрасте от 2 до 6 лет по 2,5 мг 2 раза в сутки или по 5 мг 1 раз в сутки; взрослым и детям старше 6 лет по 5–10 мг 1 раз в сутки.

Збастин (код АТХ: R06AX22) взрослым и подросткам старше 12 лет по 10–20 мг 1 раз в сутки (существует сублингвальная быстродиспергируемая форма).

Рупатадин (код АТХ: R06AX28) взрослым и подросткам старше 12 лет по 10 мг 1 раз в сутки.

Биластин (код АТХ: R06AX29) взрослым и подросткам старше 12 лет по 20 мг 1 раз в сутки.

- Не рекомендуется пациентам с АР назначать антигистаминные средства системного действия с седативным эффектом (первого поколения) с учётом наличия у них выраженных побочных эффектов [1–7, 82, 83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. *Несмотря на рекомендации применения антигистаминных средств системного действия без седативного эффекта (последнего поколения) для лечения пациентов с АР, в практической деятельности имеет место применение антигистаминных средств системного действия с седативным эффектом (первого поколения). Практически все АГ первого поколения помимо антагонистического действия по отношению к Н₁-рецепторам блокируют и другие рецепторы, в частности мускариновые, серотониновые, допаминовые, что приводит к развитию ряда побочных эффектов [9, 49, 50]. Наиболее часто регистрируемыми побочными эффектами являются седация, сонливость, головокружение вследствие проникновения лекарственных средств через гематоэнцефалический барьер и связывания там гистаминовых рецепторов [9, 82, 83]. Гистамин является важным медиатором в ткани головного мозга, участвуя в регуляции цикла сна и бодрствования, общемозговой активности, психических функций и аппетита. Антигистаминные средства системного действия с седативным эффектом (за исключением доксиламина) угнетают REM (rapid eye movement) фазу сна, после чего вызывают выраженный синдром отмены REM-фазы — повышение её количества и интенсивности. В результате сон становится прерывистым (фрагментация сна), нарушается сердечный ритм, развиваются тканевая гипоксия и нарушение дыхания во сне (апноэ) [82, 83]. Это приводит к дневной сонливости, снижению дневной активности и нарушению когнитивной функции. При апноэ во сне повышается риск внезапной смерти [82, 83].*

- Рекомендуется всем пациентам АР рассмотреть возможность назначения назальных противоаллергических препаратов (интраназальных антигистаминных препаратов) с целью быстрого уменьшения выраженности основных симптомов АР [2, 4, 6, 7, 65, 71, 84, 85].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. *Интраназальные антигистаминные препараты могут назначаться в качестве монотерапии и в комбинации с другими препаратами. Данный класс препаратов характеризует быстрое начало*

** 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/>.

действия (в течение первых 30 минут) и высокий профиль безопасности). К побочным эффектам можно отнести сухость слизистой [2, 4, 6, 7, 71, 84, 85].

Азеластин (код АТХ: R01AC03), спрей назальный дозированный, взрослым и детям старше 12 лет по 1 дозе (140 мкг/0,14 мл) в каждый носовой ход 2 раза в сутки. При необходимости взрослым и детям старше 12 лет по 2 дозы (280 мкг/0,28 мл) в каждый носовой ход 2 раза в сутки. Применяется до прекращения симптомов и подходит для продолжительного применения, но не более 8 недель непрерывного лечения.

Левокабастин (код АТХ: R01AC02), спрей назальный дозированный, взрослым и детям старше 6 лет по 2 дозы (100 мкг) в каждый носовой ход 2 раза в сутки, при более выраженных симптомах возможно использование 3–4 раза в сутки. При отсутствии клинического эффекта через 3 дня применение препарата прекращается. При наличии клинического эффекта применяется до прекращения симптомов.

- Рекомендуется пациентам со средним, среднетяжёлым и тяжёлым течением АР, особенно с выраженной назальной обструкцией, рассмотреть возможность назначения назальных препаратов кортикостероидов (код АТХ: R01AD, интраназальных глюкокортикостероидов) с целью уменьшения заложенности носа, зуда в полости носа, чихания, ринореи [1–7, 65, 71, 86–93].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. Интраназальные глюкокортикостероиды (ИНГКС) превосходят по силе действия антигистаминные средства системного действия и кромоглициевую кислоту (назальный препарат), эффективно уменьшают выраженность таких симптомов, как заложенность носа, зуд, чихание, ринорея, за счёт выраженного противоаллергического, противовоспалительного и сосудосуживающего действия [1–7, 65, 71, 86–93].

Отмечено также положительное действие ИНГКС на глазные симптомы у пациентов с АР в сочетании с аллергическим конъюнктивитом за счёт торможения назоокулярного рефлекса [94, 95].

К побочным эффектам ИНГКС можно отнести сухость слизистой, носовые кровотечения, (редко) перфорацию носовой перегородки. С целью профилактики побочных реакций необходимо обучение пациента технике применения ИНГКС.

Мометазон (код АТХ: R01AD09), спрей назальный дозированный, взрослым и детям старше 12 лет по 2 дозы (100 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (200 мкг/сут). После достижения желаемого лечебного эффекта для поддерживающей терапии целесообразно уменьшение дозы до 1 (50 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (100 мкг/сут). При необходимости суточная доза может быть увеличена до 4 доз (200 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в день (400 мкг/сут). После уменьшения симптомов рекомендуется снижение дозы. Детям с 2 до

12 лет по 1 дозе (50 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (100 мкг/сут).

Флутиказона фураат (код АТХ: R01AD12), спрей назальный дозированный, взрослым и детям старше 12 лет по 2 дозы (55 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (110 мкг/сут). После достижения желаемого лечебного эффекта для поддерживающей терапии целесообразно уменьшение дозы до 1 (27,5 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (55 мкг/сут). Детям с 2 до 12 лет по 1 дозе (27,5 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (55 мкг/сут). При необходимости доза может быть увеличена до 2 доз (55 мкг) 1 раз в сутки (110 мкг/сут). После достижения желаемого лечебного эффекта для поддерживающей терапии целесообразно уменьшение дозы до 1 (27,5 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (55 мкг/сут).

Флутиказон (флутиказона пропионат) (код АТХ: R01AD08), спрей назальный дозированный, взрослым и детям старше 12 лет по 2 дозы (100 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (200 мкг/сут). После достижения желаемого лечебного эффекта для поддерживающей терапии целесообразно уменьшение дозы до 1 (50 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (100 мкг/сут). Детям с 4 до 12 лет по 1 дозе (50 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (100 мкг/сут).

Будесонид** (код АТХ: R01AD05), спрей назальный дозированный, взрослым и детям старше 6 лет по 2 дозы (100 мкг) в каждый носовой ход 2 раза в сутки (400 мкг/сут). После достижения желаемого лечебного эффекта для поддерживающей терапии целесообразно уменьшение дозы до 1 (50 мкг) в каждый носовой ход 2 раза в сутки или по 2 дозы (100 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (200 мкг/сут). Продолжительность применения не более 3 месяцев.

Беклометазон** (код АТХ: R01AD01), спрей назальный дозированный, взрослым и детям старше 6 лет по 1 дозе (50 мкг) в каждый носовой ход 2–4 раза в сутки (200–400 мкг/сут). После достижения желаемого лечебного эффекта для поддерживающей терапии целесообразно уменьшение дозы.

- Рекомендуется пациентам с АР при необходимости сочетанного применения назальных препаратов противоаллергического действия и кортикостероидов (антигистаминных и кортикостероидов местного действия) рассмотреть возможность назначения кортикостероидов в комбинации с другими препаратами (назальных комбинированных препаратов, содержащих интраназальный антигистаминный препарат и кортикостероид) с целью уменьшения выраженности всех симптомов АР при сокращении количества используемых препаратов [2, 6, 7, 65, 71, 96–98].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. Комбинированные интраназальные антигистаминные и интраназальные глюкокортикостероиды (ИНГКС) сочетают действие обоих классов препаратов — быстрое начало действия и выраженный

противовоспалительный эффект. Соответственно, возможно развитие побочных эффектов, характерных для обоих классов комбинируемых препаратов [2, 6, 7, 65, 71, 96–98].

Флутиказон/азеластин (код АТХ: R01AD58), спрей назальный дозированный, взрослым и детям старше 12 лет по 1 дозе (50 мкг флутиказона / 137 мкг азеластина) в каждый носовой ход 2 раза в сутки.

Мометазон/азеластин (код АТХ: R01A), спрей назальный дозированный, взрослым (от 18 лет) по 1 дозе (50 мкг мометазона / 140 мкг азеластина) в каждый носовой ход 2 раза в сутки. Продолжительность курса лечения 2 недели.

- Рекомендуется всем пациентам с АР при любой степени тяжести рассмотреть целесообразность назначения антагонистов лейкотриеновых рецепторов с целью уменьшения заложенности носа, ринореи, зуда в полости носа, чихания [1–7, 65, 99–104].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. За счёт специфического связывания с цистеинил-лейкотриеновыми рецепторами монтелукаст подавляет воспаление слизистой носа и бронхов, спровоцированное аллергеном и неспецифическими триггерами. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР) обладают выраженным противоаллергическим и противовоспалительным действием, эффективны как в подавлении симптомов, так и с целью профилактики симптомов АР; уступают по эффективности кортикостероидам (местного, назального применения). Могут применяться как в качестве монотерапии, так и в комплексной терапии АР [1–7, 65, 99–104].

Монтелукаст (код АТХ: R03DC03) детям в возрасте от 2 до 6 лет по 4 мг (1 жевательная таблетка) в сутки; детям в возрасте от 6 до 15 лет по 5 мг (1 жевательная таблетка) 1 раз в сутки; взрослым и детям старше 15 лет по 10 мг 1 раз в сутки.

- Рекомендуется пациентам с АР в сочетании с бронхиальной астмой рассмотреть возможность назначения антагонистов лейкотриеновых рецепторов с целью реализации противоаллергического, противовоспалительного и противоастматического действия [2, 4, 6, 7, 105–107].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Назначение монтелукаста при сочетании АР с бронхиальной астмой позволяет контролировать симптомы как аллергического ринита, так и бронхиальной астмы и избегать полипрагмазии [2, 6, 105–107]. Длительность курсового лечения составляет от 1 до 3 месяцев и более. Согласно инструкции к медицинскому применению лекарственного препарата монтелукаст, ограничений по длительности терапии АР нет.

- Рекомендуется пациентам с лёгкой степенью тяжести АР назначение кромоглициевой кислоты (назальный препарат) с целью уменьшения чихания, ринореи и заложенности носа [2, 7, 84].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. Кромоглициевая кислота (назальный препарат) обладает стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток; эффективность ниже, чем у антигистаминных средств системного действия, антагонистов лейкотриеновых рецепторов и кортикостероидов (местного, назального применения); отличается высокой безопасностью.

Кромоглициевая кислота**, спрей назальный дозированный, взрослым и детям старше 5 лет по 1 дозе (2,8 мкг) в каждый носовой ход 4 раза в сутки (22,4 мкг в сутки). При необходимости по 1 дозе (2,8 мкг) в каждый носовой ход 6 раз в сутки (33,6 мкг/сут). По достижении терапевтического эффекта частоту применения можно уменьшить и использовать только при контакте с аллергеном. Курс лечения 4 недели.

- Рекомендуется пациентам с обострением АР и выраженной назальной обструкцией применение адреномиметиков для местного применения (симпатомиметики, сосудосуживающие средства, стимуляторы альфа-1-адренорецепторов, деконгестанты) коротким курсом от 3 до 7 дней с целью уменьшения заложенности носа [7, 108].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. Оказывают влияние на симпатическую регуляцию тонуса кровеносных сосудов за счёт действия на адренергические рецепторы. Кратковременное применение местных препаратов не приводит к функциональным или морфологическим изменениям.

Оксиметазолин (код АТХ: R01AA05), спрей назальный дозированный или капли для носа, взрослым и детям старше 6 лет по 1–2 дозе 0,05% р-ра в каждый носовой ход 2–3 раза в сутки. Детям от 1 года до 6 лет по 1–2 капли 0,025% р-ра в каждый носовой ход 2–3 раза в сутки. Младенцам до 4 недель по 1 капле 0,01% р-ра в каждый носовой ход 2–3 раза в сутки, с 5-й недели жизни и до 1 года — по 1–2 капли 0,01% р-ра в каждый носовой ход 2–3 раза в сутки. Препарат применяется 3–4 дня.

Ксилометазолин** (код АТХ: R01AA07), спрей назальный дозированный или капли для носа, взрослым и детям старше 6 лет по 1 дозе 0,1% р-ра в каждый носовой ход 1–3 раза в сутки. Детям от 2 до 6 лет по 1 дозе 0,05% р-ра в каждый носовой ход 1–2 раза в сутки. Препарат применяется не более 5–7 дней.

- Не рекомендуется пациентам с АР использование длительных курсов адреномиметиков для местного применения (деконгестантов) для лечения АР в связи с риском развития побочных эффектов и медикаментозного ринита [2, 4, 7, 71, 109].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Длительное использование (более 10 дней) подобных препаратов может сопровождаться тахифилаксией, отёчностью слизистой оболочки носа и развитием медикаментозного ринита.

- Рекомендуется пациентам с обострением АР при выраженной назальной обструкции и необходимости сочетанного применения назальных препаратов противоаллергического действия (антигистаминных средств) и адrenomиметиков (деконгестантов) местного применения рассмотреть вопрос о назначении назальных комбинированных препаратов, содержащих адrenomиметик и антигистаминный препарат местного действия коротким курсом (до 7 дней) с целью быстрого уменьшения заложенности носа при сокращении количества используемых препаратов [2, 6, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. *Используются как симптоматическая терапия для быстрого уменьшения заложенности носа.*

Фенилэфрин/диметинден (код АТХ: R01AB01), спрей назальный дозированный или капли для носа, взрослым и детям старше 6 лет по 1–2 дозе спрея или по 3–4 капли в каждый носовой ход 3–4 раза в сутки; детям от 1 года до 6 лет — только в виде капель назальных по 1–2 капли в каждый носовой ход 3–4 раза в сутки, до 1 года — по 1 капле в каждый носовой ход 3–4 раза в сутки.

- Рекомендуется пациентам с АР при тяжёлом обострении и/или неэффективности препаратов, используемых на 3-й ступени терапии (антигистаминные средства системного действия, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, кортикостероиды назального применения), назначение глюкокортикоидов (системного действия, пероральных) коротким курсом с целью уменьшения выраженности всех симптомов АР [2, 4, 6, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. *Проведение короткого курса глюкокортикоидов (системного действия) предлагается как терапия четвёртой линии или лечение тяжёлого обострения. Учитывая большой перечень побочных эффектов и ограничений к использованию глюкокортикоидов (системного действия), желательно ограничиться коротким курсом терапии. Интраназальные инъекции растворов глюкокортикоидов (системного действия) и депонированных препаратов при лечении АР недопустимо, так как могут привести к тяжёлым осложнениям (слепоте и др.).*

Преднизолон** (код АТХ: H02AB06): доза и продолжительность лечения устанавливается врачом индивидуально в зависимости от показаний и тяжести заболевания.

Метилпреднизолон*** (код АТХ: H02AB04): доза и продолжительность лечения устанавливается врачом индивидуально в зависимости от показаний и тяжести заболевания.

Дексаметазон** (код АТХ: H02AB02): доза и продолжительность лечения устанавливается врачом индивидуально в зависимости от показаний и тяжести заболевания.

- Не рекомендуется пациентам с АР назначать депонированные формы глюкокортикоидов (системного действия) с учётом наличия у них выраженных побочных эффектов [2, 4, 6, 7, 11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. *Использование депонированных форм глюкокортикоидов (системного действия) при АР может приводить к быстрому развитию побочных эффектов, в том числе вторичной надпочечниковой недостаточности.*

- Рекомендуется пациентам с тяжёлым персистирующим течением АР и/или тяжёлым обострением и при неэффективности препаратов, используемых на 3-й ступени терапии (антигистаминные средства системного действия, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, кортикостероиды назального применения), рассмотреть вопрос о назначении #омализумаба** с целью уменьшения выраженности всех симптомов АР и уменьшения потребности в препаратах симптоматической терапии [7, 110–113].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. *Омализумаб эффективно используется в терапии тяжёлой atopической БА, но результаты нескольких двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследований при использовании омализумаба для лечения аллергического ринита продемонстрировали его высокую эффективность в отношении уменьшения выраженности всех симптомов АР и снижения потребности в препаратах симптоматической терапии. Назначение омализумаба при АР возможно для пациентов 12 лет и старше, предлагается как терапия четвёртой линии при недостаточной эффективности предшествующей терапии. Длительность терапии определяется в зависимости от формы заболевания, однако, на основании метаанализа данных 11 РКИ и данных исследования III фазы, начальная продолжительность приёма препарата составляет не менее 3 месяцев [7, 110–113].*

#Омализумаб (код АТХ: R03DX05): для взрослых и подростков старше 12 лет в виде подкожных инъекций 1 раз в 2 или 4 недели. Доза препарата (от 75 до 600 мг) должна подбираться в соответствии с таблицей дозирования омализумаба.

3.2. Элиминационные мероприятия

Элиминация, или удаление, причинно-значимых аллергенов относится к этиопатогенетическим методам лечения аллергии. В большинстве случаев полностью исключить контакт с аллергеном невозможно.

- Рекомендуется всем пациентам с АР проведение элиминационных мероприятий в отношении причинно-значимых аллергенов с целью уменьшения выраженности симптомов АР и снижения фармакологической нагрузки [1–7, 114, 115].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. *Даже частичное выполнение мер, элиминирующих аллерген, облегчает течение заболевания, уменьшает потребность в количестве потребляемых лекарств, в том числе и сильнодействующих. Особое внимание рекомендуют уделять этим мероприятиям, когда*

существуют серьёзные ограничения для приёма многих фармакологических препаратов (беременность, ранний возраст, наличие сопутствующей патологии) и при наличии сенсibilизации к эпидермальным аллергенам [7, 114, 115].

Помимо общеизвестных элиминационных мероприятий (использование специальных фильтров, ежедневная влажная уборка, исключение контакта с домашними животными, переезд на время цветения причинно-значимых растений в другую климатическую зону и т.д.), определённое значение имеет применение ирригационных процедур с препаратами для увлажнения, очищения и защиты слизистой оболочки носа — изотоническими солевыми растворами.

- Рекомендуется всем пациентам с АР использование препаратов для увлажнения, очищения и защиты слизистой оболочки носа (прочие назальные препараты, код АТХ: R01AX10) — изотонических солевых растворов — с целью предотвращения контакта аэроаллергенов со слизистой полости носа и снижения фармакологической нагрузки [7, 116–119].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. Применение изотонического солевого раствора, в том числе препаратов на основе морской воды, способствует разжижению вязкой слизи, улучшению функции мерцательного эпителия, уменьшению экспозиции на поверхности слизистой оболочки носа пылевых частиц, аллергенов и гаптен; оказывает увлажняющее действие [7, 116–119].

- Рекомендуется всем пациентам с АР при применении кортикостероидов (назальных препаратов) проведение «назального душа» с целью удаления избытка отделяемого, препятствующего эффективному контакту кортикостероида со слизистой оболочкой носа, и профилактики развития побочных эффектов (сухость слизистой оболочки, носовые кровотечения) [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3.3. Аллергенспецифическая иммунотерапия

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) — основной метод патогенетического лечения связанных с IgE-опосредованным механизмом аллергических заболеваний, заключающийся во введении в организм пациента возрастающих доз аллергена, ответственного за клинические проявления заболевания у данного пациента [120].

- Рекомендуется всем пациентам с АР в период ремиссии, в том числе медикаментозной, рассмотреть вопрос о целесообразности проведения аллергенспецифической терапии с целью уменьшения выраженности всех симптомов АР и снижения потребности в препаратах симптоматической и базисной терапии [2, 4, 6, 7, 28–35, 120–130].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. Эффективность АСИТ при АР выражается в уменьшении или полном отсутствии клинических симптомов при естественной экспозиции аллергена.

После проведения АСИТ отмечаются уменьшение продолжительности обострения, снижение потребности в медикаментах как базисной, так и симптоматической терапии. Проведение АСИТ позволяет предупредить трансформацию АР в БА, предупредить расширение спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность 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, проявляющейся повышением чувствительности к медиатору аллергии — гистамину. Под действием АСИТ происходит подавление миграции эффекторных клеток в зону аллергического воспаления, возникает генерация регулирующих Т-лимфоцитов, способствующих индукции иммунологической толерантности, которая характеризуется подавлением пролиферативного и цитокинового ответа в отношении виновных аллергенов (см. методические рекомендации по проведению АСИТ) [28–35, 120–132].

Существует подкожный и сублингвальный методы АСИТ.

Основные лечебные формы аллергенов, зарегистрированные на территории РФ:

- водно-солевые экстракты аллергенов пыльцы деревьев, злаковых трав, сорных трав, домашней пыли, клещей рода *Dermatophagoides* для подкожной АСИТ;
- алергоиды, полученные путём полимеризации аллергена формальдегидом или карбамелированием;
- аллергены пыльцы деревьев, злаков, клещей домашней пыли, адсорбированные на суспензии фосфата кальция или гидроокиси алюминия, для подкожной АСИТ;
- аллергены пыльцы берёзы, злаковых трав, амброзии, клещей домашней пыли для сублингвального применения.

Протоколы/схемы АСИТ не являются универсальными — они уникальны для каждого метода и препарата. Различия в схемах обусловлены различиями в химических и терапевтических свойствах препарата. Как правило, протокол проведения АСИТ включает два этапа: этап достижения максимальной терапевтической дозы (наращивания) и этап поддерживающей терапии (фаза основной терапии). Протоколы некоторых современных лечебных аллергенов не предусматривают фазу наращивания дозы: лечение начинается сразу с поддерживающей дозы аллергена [120].

В зависимости от длительности протокола АСИТ может быть предсезонной, предсезонно-сезонной и круглогодичной.

Наличие показаний и противопоказаний к АСИТ, выбор лечебного аллергена, назначение АСИТ проводит врач-аллерголог-иммунолог в соответствии с инструкцией к выбранному лечебному аллергену и методическими рекомендациями по проведению АСИТ [2, 120]. Эффективность оценивают по выраженности симптомов и потребности в медикаментах на исходном этапе обращения и после проведения АСИТ с помощью

шкалы оценки назальных симптомов ринита с учётом потребности в медикаментах [133].

3.4. Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство при АР проводят только при наличии у пациента сопутствующей патологии. Показание к хирургическому вмешательству у пациентов с АР с назальной обструкцией определяет оториноларинголог на основании результатов клинического (в том числе эндоскопического обследования полости носа и носоглотки) и рентгенологического обследования пациента [2, 4, 7, 134, 135].

Решение о необходимости хирургического вмешательства, предоперационной подготовке и послеоперационному ведению принимает оториноларинголог, согласно протоколу соответствующего заболевания. Не рекомендовано проведение планового хирургического лечения в сезон пыления причинно-значимых аллергенов.

3.5. Методы нетрадиционной и альтернативной медицины

В связи с отсутствием доказательств положительного клинического влияния на течение АР не рекомендуется применение таких методов, как гомеопатия, фитотерапия, гипноз, техники релаксации, применение ионизаторов воздуха, физиотерапия [2, 4, 7].

- Рекомендуется пациентам с АР рассмотреть вопрос о целесообразности назначения иглоукалывания (акупунктуры) в комплексной терапии с целью уменьшения выраженности симптомов АР [7, 136, 137].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. Систематический обзор и метаанализ 13 рандомизированных клинических исследований, включающих 2365 пациентов, в том числе 1265 человек в группе активного лечения, продемонстрировал снижение выраженности назальных симптомов и улучшение качества жизни на фоне данного вида терапии [7, 136, 137].

3.6. Особенности лечения аллергического ринита у детей

АР наиболее распространён у детей школьного возраста. В детской практике предлагается придерживаться тех же подходов к лечению АР, что и у взрослых [2, 4, 7, 32–34, 86, 107, 114, 118, 138–142]. Однако в связи с отсутствием клинических испытаний у детей младших возрастных групп существуют определённые ограничения в назначении некоторых препаратов. Кроме того, при диагностике и терапии АР у детей необходимо обращать внимание на особенности их физиологии и анатомии. Подбирать дозы и применять лекарственные препараты у детей следует в соответствии со специальными рекомендациями. В выборе терапии необходимо руководствоваться принципами безопасности, уделяя большее внимание проведению элиминационных мероприятий (включая

применение препаратов для увлажнения, очищения и защиты слизистой оболочки носа (прочие назальные препараты, код АТХ: R01AX10) — изотонических солевых растворов или барьерных средств на основе микрокристаллической целлюлозы — топических сорбентов) и минимизируя медикаментозное воздействие [118].

Антигистаминные средства системного действия. У детей симптомы АР могут отразиться на когнитивной функции и учёбе в школе, которые могут ещё больше ухудшиться под влиянием антигистаминных средств системного действия с седативным эффектом (препараты первого поколения). АГ первого поколения негативно влияют на такие компоненты когнитивной сферы, как восприятие, внимание, образное мышление, память, аналитико-синтетические процессы, психомоторную деятельность, вероятностное прогнозирование, мелкую моторику. Любое изменение этих параметров ведёт к развитию интеллектуальной недостаточности, снижает способность к обучению, проявляется социальной дезадаптацией и снижением качества жизни. Кроме того, антигистаминные средства с седативным эффектом (первого поколения) могут нарушать структуру сна и провоцировать развитие обструктивных апноэ во сне. Угнетающее влияние на REM-фазу сна приводит к дневной сонливости, снижению дневной активности и дальнейшему нарушению когнитивных функций [82, 83].

В России в связи с возросшими требованиями к регистрации препаратов антигистаминные средства системного действия последнего поколения имеют большие возрастные ограничения по применению в педиатрической практике (цетиризин** с 6 мес, дезлоратадин с 12 мес, лоратадин** с 2 лет), по сравнению со старыми препаратами, многие из которых разрешены с 1 месяца (хлоропирамин**, диметинден). Несмотря на то, что рекомендациями Pediatric Section EAACI (Педиатрической секции Европейской Академии аллергологов и клинических иммунологов), FDA (Food and Drug Administration — Администрация по контролю пищевых продуктов и лекарств в США) применение антигистаминных средств системного действия с седативным эффектом (первого поколения) в Европе и США у детей в возрасте до 2 лет ограничено, при назначении антигистаминных средств системного действия детям до 6 месяцев в России необходимо руководствоваться действующим законодательством и утверждёнными инструкциями к применению [2, 82, 83, 140–142].

Кромоглициевая кислота** в связи с высокой степенью безопасности может быть препаратом первого ряда при лечении АР у детей [2, 7, 141, 142].

Кортикостероиды (местного, назального применения — интраназальные глюкокортикостероиды, ИНГКС) являются эффективным средством лечения АР. Применение ИНГКС у детей с АР позволяет не только снизить выраженность назальной обструкции и других симптомов ринита, но и уменьшить степень выраженности гипертрофии аденоидных вегетаций, а следовательно, и необходимость в хирургическом лечении.

Многочисленные исследования, проводившиеся у детей, показали, что применение современных ИНГКС в терапевтических дозах не влияет на рост и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Тем не менее кортикостероиды для местного (назального) применения следует назначать в минимальных терапевтических суточных дозах и при длительном применении — контролировать рост ребёнка. Безопасность ИНГКС и вероятность развития нежелательных эффектов определяется их системной биодоступностью и уровнем инактивации кортикостероидов при первичном прохождении через печень. На территории РФ зарегистрированы и разрешены к применению в педиатрической практике следующие ИНГКС: флутиказона фураат и мометазон (применяют у детей с 2 лет), флутиказон (флутиказона пропионат, применяют с 4 лет), беклометазон** и будесонид** (с 6 лет). Среди современных ИНГКС наиболее быстрой и полной инактивацией характеризуются препараты флутиказона фураат, мометазон и флутиказон (флутиказона пропионат) с биодоступностью 0,1% и 1–2%. Согласно рекомендациям ARIA (2008), у детей необходимо ограничивать применение ИНГКС с высокой биодоступностью, таких как будесонид** (11%) и беклометазон** (44%). При назначении терапии, особенно в педиатрической практике, также необходимо учитывать высокую биодоступность дексаметазона (более 80%), который входит в состав многих комбинированных препаратов местного действия, часто применяемых для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний носоглотки [2, 4, 7, 86, 139–142].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов. В детской практике АР в структуре так называемого атопического марша может выступать как предшествующая стадия БА. Раннее длительное применение препарата с доказанной противоастматической активностью может стать важным элементом профилактики БА у предрасположенных детей. У детей, уже страдающих БА и АР, назначение антагонистов лейкотриеновых рецепторов позволяет избегать полипрагмазии. Монтелукаст в дозе 4 мг разрешён к применению у детей с 2 лет, в дозе 5 мг — с 6 лет [2, 4, 7, 107, 141, 142].

АСИТ инъекционными методами можно проводить у детей старше 5 лет. Для сублингвальной АСИТ данное ограничение снято в связи с высоким уровнем безопасности этого способа лечения. Проведение АСИТ у детей с АР позволяет предотвратить трансформацию АР в БА и расширение спектра причинно-значимых аллергенов [2, 4, 120, 32–34, 141, 142]. Наличие лечебных аллергенов для проведения сублингвальной АСИТ существенно расширяет возможность этого метода в педиатрической практике (высокий уровень безопасности, отсутствие необходимости делать инъекции, отсутствие необходимости частых визитов к врачу). При назначении сублингвальной АСИТ детям необходимо проводить беседы с их родителями (опекунами) о важности строгого соблюдения индивидуального протокола, возможных последствиях в случае умышленного/неумышленного его нарушения и бесконтрольного лечения.

3.7. Особенности лечения аллергического ринита у беременных и в период грудного вскармливания

При диагностике АР у беременных необходимо учитывать возможность наличия такого распространённого состояния, как ринит беременных, обусловленного физиологическими изменениями во время гестации (повышением уровня эстрогенов и плацентарного гормона роста). Ринит беременных — это заложенность носа, возникающая во время беременности, не сопровождающаяся признаками респираторной инфекции или аллергии и полностью проходящая в течение 2 недель после родов [143, 144]. Выявление сенсibilизации к определённым респираторным аллергенам будет в пользу АР. Кожное тестирование во время беременности и лактации не проводится из-за существующего, пусть и минимального, риска развития анафилаксии. Для аллергообследования в период беременности и кормления проводится исследование уровня специфических IgE в сыворотке крови [145].

При лечении АР у беременных и кормящих грудью предпочтение отдаётся элиминационным мероприятиям, включая ирригационную терапию [2, 4, 7, 143–147]. При недостаточной эффективности элиминационных подходов фармакологическое лечение назначают с учётом потенциальных рисков для течения беременности, здоровья матери и будущего ребёнка [2, 4, 7, 143–147].

По этическим соображениям у беременных не проводилось контролируемых исследований для препаратов, используемых при АР. Соответственно, для этих препаратов не существует данных, продемонстрировавших отсутствие риска для плода в любом триместре беременности (категория А по классификации риска токсического влияния на плод Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA)). Некоторые медикаменты, используемые для лечения АР, относятся к группе В (отсутствие риска в исследованиях у беременных животных, наличие данных систематических обзоров исследований «случай-контроль» об использовании у беременных женщин) и не имеют доказательств риска для человека: лоратадин**, цетиризин**, будесонид**, кромоглициевая кислота** [2, 4, 7, 143–149].

Большинство препаратов, применяемых при АР, относятся к группе С (существует шанс вреда для плода, но потенциальная польза может перевесить потенциальный риск).

Нежелательно назначение лекарственных средств в I триместре беременности (в период эмбриогенеза), кроме случаев, обусловленных жизненной необходимостью.

При назначении терапии в период грудного вскармливания следует по возможности ограничиться лекарственными средствами для местного применения с минимальной системной биодоступностью. Все препараты для системного применения, используемые для лечения АР, проникают в грудное молоко, соответственно, при необходимости их назначения следует рассмотреть вопрос о прекращении грудного вскармливания.

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ

• Рекомендуется всем пациентам (законным представителям пациентов) с АР проводить обучение [2, 4, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Программа обучения пациентов (законных представителей пациентов) с АР должна включать предоставление информации о заболевании, составление индивидуального плана лечения для пациента и обучение технике управляемого самоведения.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактика направлена на сохранение длительного контроля и предупреждение обострений и включает элиминационные мероприятия: устранение или ограничение воздействия аллергена или иных триггеров АР, исключение из рациона (ограничение) перекрёстно-реагирующих продуктов и лекарственных средств растительного происхождения (для пациентов с пыльцевой сенсibilизацией) [2, 7].

• Рекомендуется всем пациентам с АР рассмотреть целесообразность проведения АСИТ с целью вторичной профилактики (предупреждения трансформации АР в бронхиальную астму, утяжеления симптомов и расширения спектра сенсibilизации) [2, 4, 6, 7, 25–28, 120].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

В ведении пациентов с аллергическими заболеваниями немаловажное место занимает ориентация пациентов на необходимость грамотного и своевременного лечения; ознакомление с современными методами специфической и неспецифической терапии; обучение правильному использованию лекарственных препаратов, различным мерам профилактики обострений, психологической реабилитации, самоконтролю; знакомство с последними научными достижениями в области аллергологии и иммунологии.

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Лечение АР проводят в амбулаторных условиях.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- крайне тяжёлое и/или осложнённое течение заболевания (экстренная);
- у детей тяжёлое обострение с выраженной назальной обструкцией (экстренная);
- необходимость проведения ускоренного курса аллергенспецифической иммунотерапии в условиях элиминации аллергена (плановая).

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- 1) достижение контроля над симптомами АР, нормализация лабораторных показателей;
- 2) завершение курса аллергенспецифической иммунотерапии.

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)

Аллергический ринит, как правило, не требует госпитализации и не приводит к инвалидности и смерти пациента. Однако, как любая хроническая патология, имеет тенденцию к утяжелению заболевания: симптомы со временем становятся более выраженными, у части пациентов развивается бронхиальная астма, расширяется спектр причинно-значимых аллергенов, а также снижается эффективность стандартной терапии [2, 4–7, 19–22]. Обращает на себя внимание низкий уровень обращаемости пациентов с аллергическим ринитом на ранних стадиях заболевания и позднее направление пациентов к аллергологу (спустя 6–13 лет от дебюта заболевания) [2, 10, 12]. Поздняя диагностика аллергического ринита приводит к тому, что многие пациенты длительное время занимаются самолечением, как правило, включающим чрезмерное употребление адrenomиметиков (деконгестантов) и антигистаминных средств системного действия с седативным эффектом [12]. Физический дискомфорт, вызванный основными симптомами аллергического ринита, оказывает нежелательное действие на психологическое состояние и социальную жизнь людей, ограничивая профессиональную деятельность человека [2, 10, 12]. Неадекватная терапия, особенно препаратами с выраженными побочными эффектами (такими как седативный, кардиотоксический и др.), может влиять на общее состояние, и, соответственно, ухудшать качество жизни пациента и приводить к снижению производительности труда и возрастанию косвенных затрат на лечение. Комплексный подход, включающий назначение рациональной фармакотерапии, проведения

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
Этап постановки диагноза			
1	Выявлены характерные жалобы и анамнестические указания на связь симптомов ринита с контактом с аллергеном	C	5
2	Проведена передняя риноскопия	C	5
3	Проведено аллергологическое обследование (кожное тестирование с небактериальными аллергенами или определение уровня аллергенспецифических IgE-антител)	A	1
4	Исключена/выявлена сопутствующая патология носа	C	5
Этап лечения обострения аллергического ринита			
5	Выполнено назначение антигистаминных средств системного действия без седативного эффекта (и/или назначение назальных препаратов противоаллергического действия — местных антигистаминных препаратов)	A	1
6	Выполнено назначение элиминационной терапии (даны рекомендации по ограничению контакта с аллергеном и назначена ирригационная терапия при отсутствии медицинских противопоказаний)	C	3
7	Проведена оценка контроля над симптомами аллергического ринита через 2–4 недели	C	5
8	Рассмотрена целесообразность (выполнено назначение) кортикостероидов (назального применения) и/или антагонистов лейкотриеновых рецепторов (при отсутствии медицинских противопоказаний)	A	1
9	Достигли уменьшения (исчезновения) симптомов аллергического ринита	C	5

элиминационных мероприятий и аллергенспецифической иммунотерапии, как правило, приводит к уменьшению клинических проявлений и улучшению качества жизни пациента и позволяет достичь длительной ремиссии [29–33].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. *Систематический поиск и отбор публикаций:* Н.Г. Астафьева, Е.А. Вишнева, О.В. Карнеева, И.А. Ким, О.М. Курбачева, Р.Я. Мешкова, Н.М. Ненасева, Г.А. Новик, Е.В. Носуля, К.С. Павлова, Л.Р. Селимзянова; *составление тезис-рекомендаций:* Н.Г. Астафьева, А.А. Баранов, Е.А. Вишнева, Н.А. Дайхес, А.В. Жестков, Н.И. Ильина, О.В. Карнеева, Е.П. Карпова, А.И. Крюков, О.М. Курбачева, Л.С. Намазова-Баранова, Н.М. Ненасева, К.С. Павлова, А.Н. Пампура, В.М. Свистушкин, М.Р. Хаитов, [Р.М. Хаитов]; *написание текста:* Е.А. Вишнева, И.А. Ким, О.М. Курбачева, К.С. Павлова, Л.Р. Селимзянова; *обсуждение тезис-рекомендаций:* А.А. Баранов, Н.А. Дайхес, Н.И. Ильина, А.И. Крюков, О.М. Курбачева, Л.С. Намазова-Баранова, К.С. Павлова, В.М. Свистушкин, М.Р. Хаитов, [Р.М. Хаитов]; *редактирование статьи:* А.В. Жестков, Е.П. Карпова, Р.Я. Мешкова, Н.М. Ненасева, Г.А. Новик, Е.В. Носуля, К.С. Павлова. 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).

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. *Systematic search and selection of publications:* N.G. Astafieva, E.A. Vishneva, O.V. Kameeva, I.A. Kim, O.M. Kurbacheva, R.Ya. Meshkova, N.M. Nenasheva, G.A. Novik, E.V. Nosulya, K.S. Pavlova, L.R. Selimzyanova; *preparation of thesis recommendations:* N.G. Astafieva, A.A. Baranov, E.A. Vishneva, N.A. Daihes, A.V. Zhestkov, N.I. Ilyina, O.V. Kameeva, E.P. Karpova, A.I. Kryukov, O.M. Kurbacheva, L.S. Namazova-Baranova, N.M. Nenasheva, K.S. Pavlova, A.N. Pampura, V.M. Svistushkin, M.R. Khaitov, [R.M. Khaitov]; *writing of the text:* E.A. Vishneva, I.A. Kim, O.M. Kurbacheva, K.S. Pavlova, L.R. Selimzyanova; *discussion of thesis recommendations:* A.A. Baranov, N.A. Daihes, N.I. Ilyina, A.I. Kryukov, O.M. Kurbacheva, L.S. Namazova-Baranova, K.S. Pavlova, V.M. Svistushkin, M.R. Khaitov, [R.M. Khaitov]; *editing of the article:* A.V. Zhestkov, E.P. Karpova, R.Ya. Meshkova, N.M. Nenasheva, G.A. Novik, E.V. Nosulya, K.S. Pavlova. All authors have made a substantial contribution to the conception of 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с.
2. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С., Польшнер С.А. Федеральные клинические рекомендации: Аллергический ринит // Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 15, № 4. С. 47–54.
3. Хаитов М.Р., Намазова-Баранова Л.С., Чучалин А.Г., и др. ARIA 2016: Современные направления оказания медицинской помощи больным аллергическим ринитом в свете требований прецизионной медицины // Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14, № 3. С. 46–54.
4. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2017 revision // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 140, N 4. P. 950–958. doi: 10/1016/j.jaci.2017.03.050
5. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen) // *Allergy*. 2008. Vol. 63, Suppl 86. P. 8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
6. Хаитов М.Р., Намазова-Баранова Л.С., Ильина Н.И., и др. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России // Российский аллергологический журнал. 2020. Т. 17, № 1. С. 7–22. doi: 10.36691/RAJ.2020.17.1.001
7. Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E., et al. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis // *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018. Vol. 8, N 2. P. 108–352. doi: 10.1002/alf.22073
8. Global atlas of allergy. Editors: Cezmi A. Akdis, Ioana Agache. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2014. 388 p.
9. Гуштин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. Москва: Фармарус Принт, 1998. 250 с.
10. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С., Ильина Е.В. Скрининговое эпидемиологическое исследование (GA2LEN) по выявлению аллергических заболеваний и заболеваний органов дыхания в России // Российский аллергологический журнал. 2009. № 3. С. 486–487.
11. Ильина Н.И., Лусс Л. В., Курбачева О.М., и др. Влияние климатических факторов на спектр и структуру аллергических заболеваний на примере Московского региона // Российский аллергологический журнал. 2014. № 2. С. 25–31.
12. Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С. Традиции, достижения и инновации в современной аллергологии // Физиология и патология иммунной системы. 2010. Т. 14, № 1. С. 3–14.
13. Asher M.I., Weiland S.K. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee // *Clin Exp Allergy*. 1998. Vol. 28, Suppl. 5. P. 52–66. doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.028s5052.x
14. Bauchau V., Durham S.R. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe // *Eur Respir J*. 2004. Vol. 24, N 5. P. 758–764. doi: 10.1183/09031936.04.00013904
15. Van Cauwenberge P.B., Ciprandi G., Vermeiren J.S. Epidemiology of allergic rhinitis. The UCB Institute of Allergy. Brussel: 2001. 27 p.
16. Pawankar R., Canonica G.W., Holgate S.T., et al. The World Allergy Organization White Book on Allergy, 2013.
17. Corren J. The impact of allergic rhinitis on bronchial asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 1998. Vol. 101, N 2, Pt 2. P. S352–356. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70218-0
18. Gergen P.J., Turkeltaub P.C. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976–80 (NHANES II) // *J Allergy Clin Immunol* 1992. Vol. 90, N 4, Pt 1. P. 579–588. doi: 10.1016/0091-6749(92)90130-t
19. Greisner W., Settignano R.J., Settignano G.A. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students // *Allergy Asthma Proc*. 1998. Vol. 19, N 4. P. 185–188. doi: 10.2500/108854198778557836
20. Guerra S., Sherrill D.L., Martinez F.D., Barbee R.A. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2002. Vol. 109, N 3. P. 419–425. doi: 10.1067/mai.2002.121701
21. Tohidinik H.R., Mallah N., Takkouche B. History of allergic rhinitis and risk of asthma; a systematic review and meta-analysis // *World Allergy Organ J*. 2019. Vol. 12, N 10. P. 100069. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100069
22. Vignola A.M., Chané P., Godard P., Bousquet J. Relationships between rhinitis and asthma // *Allergy*. 1998. Vol. 53, N 9. P. 833–839. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03988.x
23. Rondón C., Campo P., Togias A., et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management // *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Jun. Vol. 129, N 6. P. 1460–1467. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.032
24. Курбачева О.М., Павлова К.С. Аллергический ринит и аллергический конъюнктивит: одна болезнь — две клинические формы // Российский аллергологический журнал. 2015. № 3. С. 22–29.
25. Thomas M. Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma // *BMC Pulmonary Medicine*. 2006. Vol. 6, Suppl 1. P. S4. doi: 10.1186/1471-2466-6-S1-S4
26. Poorey V.K., Soni S., Thakur P., Gupta A. Effect of nasal allergy over spirometric parameters: a prospective study // *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016. Vol. 68, N 1. P. 6–10. doi: 10.1007/s12070-015-0876-x
27. Togias A. Unique mechanistic features of allergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2000. Vol. 105, N 6, Pt 2. P. S599–S604. doi: 10.1067/mai.2000.106885
28. Курбачева О.М., Павлова К.С., Галицкая М.А. Аллергенспецифическая иммунотерапия. Аналитический обзор современных международных и отечественных позиционных документов // Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14, № 1. С. 24–32.
29. Calderón M.A., Casale T.B., Togias A., et al. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 127, N 1. P. 30–38. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.024
30. Jacobsen L., Niggemann B., Dreborg S., et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10 year follow-up on the PAT study // *Allergy*. 2007. Vol. 62, N 8. P. 943–948. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x
31. Jutel M., Agache I., Bonini S., et al. International Consensus On (ICON) Allergy Immunotherapy (AIT) // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 136, N 3. P. 556–568. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.047
32. Moller C., Dreborg S., Ferdousi H.A., et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study) // *J Allergy Clin Immunol*. 2002. Vol. 109, N 2. P. 251–256. doi: 10.1067/mai.2002.121317
33. Niggemann B., Jacobsen L., Dreborg S., et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children // *Allergy*. 2006. Vol. 61, N 7. P. 855–859. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01068.x

34. Papadopoulos N.G., Arakawa H., Carlsen K.H., et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma // *Allergy*. 2012. Vol. 67, N 8. P. 976–997. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x
35. 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: 10.1111/all.13213
36. Bousquet P.J., Combescure C., Neukirch F., et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines // *Allergy*. 2007. Vol. 62, N 4. P. 367–372. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01276.x
37. Bousquet J., Schunemann H.J., Hellings P.W., et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 138, N 2. P. 367–374.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.025
38. Courbis A.L., Murray R.B., Arnavielhe S., et al. Electronic Clinical Decision Support System for allergic rhinitis management: MASK e-CDSS // *Clin Exp Allergy*. 2018. Vol. 48, N 12. P. 1640–1653. doi: 10.1111/cea.13230
39. Тюфилин Д.С., Деев И.А., Кобякова О.С., и др. Контроль аллергического ринита: современные инструменты оценки // *Бюллетень сибирской медицины*. 2019. Т. 18, № 2. С. 262–273. doi: 10.20538/1682-0363-2019-2-262-273
40. Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P., et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report // *Allergy*. 2015. Vol. 70, N 5. P. 474–494. doi: 10.1111/all.12573
41. Droste J.H., Kerhof M., de Monchy J.G., et al. Association of skin test reactivity, specific IgE, total IgE, and eosinophils with nasal symptoms in a community-based population study. The Dutch ECRHS Group // *J Allergy Clin Immunol*. 1996. Vol. 97, N 4. P. 922–932. doi: 10.1016/s0091-6749(96)80066-2
42. Di Lorenzo G., Pacor M.L., Amodio E., et al. Differences and similarities between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adult patients with rhinitis symptoms // *Int Arch Allergy Immunol*. 2011. Vol. 155, N 3. P. 263–270. doi: 10.1159/000320050
43. Gelardi M., Passalacqua G., Fiorella M.L., Quaranta N. Assessment of biofilm by nasal cytology in different forms of rhinitis and its functional correlations // *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 45, N 1. P. 25–29.
44. Gelardi M., Peroni D.G., Incorvaia C., et al. Seasonal changes in nasal cytology in mite-allergic patients // *J Inflamm Res*. 2014. Vol. 7. P. 39–44. doi: 10.2147/JIR.S54581
45. Park S.C., Kim J.H., Lee K.H., et al. Association of serum eosinophilia and total immunoglobulin E concentration with the risk of allergic symptoms and allergic sensitization, respectively: a 2-year follow-up study // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016. Vol. 86. P. 167–171. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.05.005
46. Tay T.R., Bosco J., Aumann H., et al. Elevated total serum immunoglobulin E (≥ 1000 IU/mL): implications? // *Intern Med J*. 2016. Vol. 46, N 7. P. 846–849. doi: 10.1111/imj.13073
47. Satwani H., Rehman A., Ashraf S., Hassan A. Is serum total IgE levels a good predictor of allergies in children? // *J Pak Med Assoc*. 2009. Vol. 59, N 10. P. 698–702.
48. Tu Y.L., Chang S.W., Tsai H.J., et al. Total serum IgE in a population-based study of Asian children in Taiwan: reference value and significance in the diagnosis of allergy // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 11. P. e80996. doi: 10.1371/journal.pone.0080996
49. Ameli F., Brocchetti F., Tosca M.A., et al. Nasal endoscopy in children with suspected allergic rhinitis // *Laryngoscope*. 2011. Vol. 121, N 10. P. 2055–2059. doi: 10.1002/lary.22156
50. Eren E., Aktas A., Arslanoglu S., et al. Diagnosis of allergic rhinitis: inter-rater reliability and predictive value of nasal endoscopic examination: a prospective observational study // *Clin Otolaryngol*. 2013. Vol. 38, N 6. P. 481–486. doi: 10.1111/coa.12171
51. Jareoncharsri P., Thitadilok V., Bunnag C., et al. Nasal endoscopic findings in patients with perennial allergic rhinitis // *Asian Pac J Allergy Immunol*. 1999. Vol. 17, N 4. P. 261–267.
52. Brunner J.P., Jawad B.A., McCoul E.D. Polypoid change of the middle turbinate and paranasal sinus polyposis are distinct entities // *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017. Vol. 157, N 3. P. 519–523. doi: 10.1177/0194599817711887
53. Tschopp J.M., Sistek D., Schindler C., et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. Swiss study on air pollution and lung diseases in adults // *Allergy*. 1998. Vol. 53, N 6. P. 608–613. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03937.x
54. Nevis I.F., Binkley K., Kabali C. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016. Vol. 12. P. 20. doi: 10.1186/s13223-016-0126-0
55. Health Quality Ontario. Skin Testing for Allergic Rhinitis: A Health Technology Assessment // *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016. Vol. 16, N 10. P. 1–45.
56. Nevis I.F., Binkley K., Kabali C. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016. Vol. 12. P. 20. doi: 10.1186/s13223-016-0126-0
57. Liu C.Y., Zhang Y., Han D.M., Zhang L. Evaluation of serum specific IgE for the diagnosis of allergic rhinitis with multi-allergens // *Chin Med J (Engl)*. 2010. Vol. 123, N 20. P. 2836–2841.
58. Jiang X.D., Li G.Y., Dong Z., Zhu D.D. Correlation analysis of two serum-specific immunoglobulin E test systems and skin-prick test in allergic rhinitis patients from northeast China // *Am J Rhinol Allergy*. 2011. Vol. 25, N 2. P. 116–119. doi: 10.2500/ajra.2011.25.3572
59. Cox L. Overview of serological-specific IgE antibody testing in children // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011. Vol. 11, N 6. P. 447–453. doi: 10.1007/s11882-011-0226-3
60. Hamilton R.G., Oppenheimer J. Serological IgE analyses in the diagnostic algorithm for allergic disease // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015. Vol. 3, N 6. P. 833–842. doi: 10.1016/j.jaip.2015.08.016
61. Steering Committee Authors; Review Panel Members. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@: Update 2020 // *World Allergy Organ J*. 2020. Vol. 13, N 2. P. 100091. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100091
62. Ferrer M., Sanz M.L., Sastre J., et al. Molecular diagnosis in Allergology: application of the microarray technique // *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2009. Vol. 19, Suppl 1. P. 19–24.
63. Akdis C.A., Jutel M., Akdis M. Regulatory effects of histamine and histamine receptor expression in human allergic immune responses // *Chem Immunol Allergy*. 2008. Vol. 94. P. 67–82. doi: 10.1159/000154858
64. Allocco F.T., Votypka V., De Tineo M., et al. Effects of fexofenadine on the early response to nasal allergen challenge // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002. Vol. 89, N 6. P. 578–584. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62105-9

- 65.** Benninger M., Farrar J.R., Blaiss M., et al. Evaluating approved medications to treat allergic rhinitis in the United States: an evidence-based review of efficacy for nasal symptoms by class // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010. Vol. 104, N 1. P. 13–29. doi: 10.1016/j.anai.2009.11.020
- 66.** Berger W.E., Lumry W.R., Meltzer E.O., Pearlman D.S. Efficacy of desloratadine, 5 mg, compared with fexofenadine, 180 mg, in patients with symptomatic seasonal allergic rhinitis // *Allergy Asthma Proc.* 2006. Vol. 27, N 3. P. 214–223. doi: 10.2500/aap.2006.27.2851
- 67.** Bocsan C.I., Bujor A.I., Miron N., et al. In vivo anti-inflammatory effect of H1 antihistamines in allergic rhinitis: a randomized clinical trial // *Balkan Med J.* 2015. Vol. 32, N 4. P. 352–358. doi: 10.5152/balkanmedj.2015.15884
- 68.** Bousquet J., Bachert C., Canonica G.W., et al.; ACCEPT-1 Study Group. Efficacy of desloratadine in intermittent allergic rhinitis: a GA2LEN study // *Allergy.* 2009. Vol. 64, N 10. P. 1516–1523. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02115.x
- 69.** Canonica G.W., Tarantini F., Compalati E., Penagos M. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials // *Allergy.* 2007. Vol. 62, N 4. P. 359–366. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01277.x
- 70.** De Blic J., Wahn U., Billard E., et al. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial // *Pediatric Allergy Immunol.* 2005. Vol. 16, N 3. P. 267–275. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00216.x
- 71.** Dykewicz M.S., Wallace D.V., Baroody F., et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: An evidence-based focused 2017 guideline update // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017. Vol. 119, N 6. P. 489–511.e41. doi: 10.1016/j.anai.2017.08.012
- 72.** Farré M., Pérez-Mañá C., Papaseit E., et al. Bilastine vs. hydroxyzine: occupation of brain histamine H1-receptors evaluated by positron emission tomography in healthy volunteers // *Br J Clin Pharmacol.* 2014. Vol. 78, N 5. P. 970–980. doi: 10.1111/bcp.12421
- 73.** Gillman S., Gillard M., Strolin Benedetti M. The concept of receptor occupancy to predict clinical efficacy: a comparison of second generation H1 antihistamines // *Allergy Asthma Proc.* 2009. Vol. 30, N 4. P. 366–376. doi: 10.2500/aap.2009.30.3226
- 74.** Leurs R., Church M.K., Tagliatalata M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects // *Clin Exp Allergy.* 2002. Vol. 32, N 4. P. 489–498. doi: 10.1046/j.0954-7894.2002.01314.x
- 75.** Lukat K., Rivas P., Roger A., et al. A direct comparison of efficacy between desloratadine and rupatadine in seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Asthma Allergy.* 2013. Vol. 6. P. 31–39. doi: 10.2147/JAA.S39496
- 76.** Mösges R., König V., Köberlein J. The effectiveness of modern antihistamines for treatment of allergic rhinitis — an IPD meta-analysis of 140,853 patients // *Allergol Int.* 2013. Vol. 62, N 2. P. 215–222. doi: 10.2332/allergolint.12-OA-0486
- 77.** Muntean A., Bocsan I., Deleanu D.M. The effect of H1-antihistamines on allergic inflammation in patients with allergic rhinitis // *Human Veterinary Medicine.* 2016. Vol. 8, N 4. P. 161–165.
- 78.** Naclerio R.M. The effect of antihistamines on the immediate allergic response: a comparative review // *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993. Vol. 108, N 6. P. 723–730. doi: 10.1177/019459989310800615
- 79.** Okubo K., Suzuki T., Tanaka A., Aoki H. Efficacy and safety of rupatadine in Japanese patients with seasonal allergic rhinitis: a double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial // *Allergol Int.* 2019. Vol. 68, N 2. P. 207–215. doi: 10.1016/j.alit.2018.08.011
- 80.** Valk P., Jetten A., Simons R., et al. Effects of a single oral dose of bilastine 20 mg on flying ability in healthy volunteers under conditions of simulated cabin pressure // *Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015. Vol. 70. P. 647.
- 81.** Ильина Н.И., Павлова К.С. Антигистминные, противовоспалительные и противоаллергические свойства дезлоратадина // *Consilium Medicum.* 2015. Т. 17, № 3. С. 79–83.
- 82.** Church M.K., Maurer M., Simons F.E., et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper // *Allergy.* 2010. Vol. 65, N 4. P. 459–466. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x
- 83.** Simons F.E. Advances in H1-antihistamines // *N Engl J Med.* 2004. Vol. 351, N 21. P. 2203–2217. doi: 10.1056/NEJMra033121
- 84.** Castillo M., Scott N.W., Mustafa M.Z., et al. Topical antihistamines and mast cell stabilisers for treating seasonal and perennial allergic conjunctivitis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2015, N 6. P. CD009566. doi: 10.1002/14651858.CD009566.pub2
- 85.** Lee T.A., Pickard A.S. Meta-analysis of azelastine nasal spray for the treatment of allergic rhinitis // *Pharmacotherapy.* 2007. Vol. 27, N 6. P. 852–859. doi: 10.1592/phco.27.6.852
- 86.** Al Sayyad J.J., Fedorowicz Z., Alhashimi D., Jamal A. Topical nasal steroids for intermittent and persistent allergic rhinitis in children // *Cochrane Database Syst Rev.* 2007, N 1. P. CD003163. doi: 10.1002/14651858.CD003163.pub4
- 87.** Dibildox J. Safety and efficacy of mometasone furoate aqueous nasal spray in children with allergic rhinitis: results of recent clinical trials // *J Allergy Clin Immunol.* 2001. Vol. 108, N 1, Suppl. P. S54–S58. doi: 10.1067/mai.2001.115567
- 88.** Herman H. Once-daily administration of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: a comparative review of efficacy, safety, patient preference, and cost // *Am J Rhinol.* 2007. Vol. 21, N 1. P. 70–79. doi: 10.2500/ajr.2007.21.2896
- 89.** Penagos M., Compalati E., Tarantini F., et al. Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis: meta-analysis of randomized, double-blind, placebocontrolled, clinical trials // *Allergy.* 2008. Vol. 63, N 10. P. 1280–1291. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01808.x
- 90.** Rodrigo G.J., Neffen H. Efficacy of fluticasone furoate nasal spray vs. placebo for the treatment of ocular and nasal symptoms of allergic rhinitis: a systematic review // *Clin Exp Allergy.* 2011. Vol. 41, N 2. P. 160–170. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03654.x
- 91.** Wu E.L., Harris W.C., Babcock C.M., et al. Epistaxis risk associated with intranasal corticosteroid sprays: a systematic review and meta-analysis // *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019. Vol. 161, N 1. P. 18–27. doi: 10.1177/0194599819832277
- 92.** Yanez A., Rodrigo G.J. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002. Vol. 89, N 5. P. 479–484. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62085-6
- 93.** Ziegelmayer P., Ziegelmayer R., Bareille P., et al. Fluticasone furoate versus placebo in symptoms of grass-pollen allergic rhinitis induced by exposure in the Vienna Challenge Chamber // *Curr Med Res Opin.* 2008. Vol. 24, N 6. P. 1833–1840. doi: 10.1185/03007990802155792
- 94.** DeWester J., Philpot E.E., Westlund R.E., et al. The efficacy of intranasal fluticasone propionate in the relief of ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis // *Allergy Asthma Proc.* 2003. Vol. 24, N 5. P. 331–337.
- 95.** Bielory L., Chun Y., Bielory B.P., Canonica G.W. Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms

- of allergic rhinitis: a meta-analysis // *Allergy*. 2011. Vol. 66, N 5. P. 686–693. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02543.x
- 96.** Bousquet J., Meltzer E.O., Couroux P., et al. Onset of action of the fixed combination intranasal azelastine-fluticasone propionate in an allergen exposure chamber // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018. Vol. 6, N 5. P. 1726–1732. doi: 10.1016/j.jaip.2018.01.031
- 97.** Debbaneh P.M., Bareiss A.K., Wise S.K., McCoul E.D. Intranasal azelastine and fluticasone as combination therapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis // *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019. Vol. 161, N 3. P. 412–418. doi: 10.1177/0194599819841883
- 98.** Hampel F.C., Ratner P.H., Van Bavel J., et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010. Vol. 105, N 2. P. 168–173. doi: 10.1016/j.anaai.2010.06.008
- 99.** Wei C. The efficacy and safety of H1-antihistamine versus Montelukast for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis // *Biomed Pharmacother*. 2016. Vol. 83. P. 989–997. doi: 10.1016/j.biopha.2016.08.003
- 100.** Lu Y., Yin M., Cheng L. [Meta-analysis of leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of allergic rhinitis. (In Chinese)] // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2014. Vol. 49, N 8. P. 659–667.
- 101.** Modgill V., Badyal D.K., Verghese A. Efficacy and safety of montelukast add-on therapy in allergic rhinitis // *Methods Findings Exp Clin Pharmacol*. 2010. Vol. 32, N 9. P. 669–674. doi: 10.1358/mf.2010.32.9.1533686
- 102.** Ngamphaiboon J. Montelukast in general pediatric practices // *J Med Assoc Thai*. 2005. Vol. 88, Suppl 4. P. S348–S351.
- 103.** Seresirikachorn K., Chitsuthipakorn W., Kanjanawasee D., et al. Leukotriene receptor antagonist addition to h1-antihistamine is effective for treating allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis // *Am J Rhinol Allergy*. 2019. Vol. 33, N 5. P. 591–600. doi: 10.1177/1945892419844459
- 104.** Xu Y., Zhang J., Wang J. The efficacy and safety of selective H1-antihistamine versus leukotriene receptor antagonist for seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 11. P. e112815. doi: 10.1371/journal.pone.0112815
- 105.** Nayak A. A review of montelukast in the treatment of asthma and allergic rhinitis // *Expert Opin Pharmacother*. 2004. Vol. 5, N 3. P. 679–686. doi: 10.1517/14656566.5.3.679
- 106.** Polos P.G. Montelukast is an effective monotherapy for mild asthma and for asthma with co-morbid allergic rhinitis // *Prim Care Respir J*. 2006. Vol. 15, N 5. P. 310–311; author reply 311–2. doi: 10.1016/j.pcrj.2006.07.003
- 107.** Watts K., Chavasse R.J. Leukotriene receptor antagonists in addition to usual care for acute asthma in adults and children // *Cochrane Database of Syst Rev*. 2012, N 5. P. CD006100. doi: 10.1002/14651858.CD006100.pub2
- 108.** Khattiyawittayakun L., Seresirikachorn K., Chitsuthipakorn W., et al. Effects of decongestant addition to intranasal corticosteroid for chronic rhinitis: a systematic review and meta-analysis // *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018. Vol. 8, N 12. P. 1445–1453. doi: 10.1002/alf.22193
- 109.** Yoo J.K., Seikaly H., Calhoun K.H. Extended use of topical nasal decongestants // *Laryngoscope*. 1997. Vol. 107, N 1. P. 40–43. doi: 10.1097/00005537-199701000-00010
- 110.** Okubo K., Okano M., Sato N., Tamaki Y. Efficacy of omalizumab for severe allergic rhinitis induced by japanese cedar pollen in patients treated with combination oral antihistamines and nasal corticosteroids // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 143, N 2. P. AB424. doi: 10.1016/j.jaci.2018.12.955
- 111.** European Academy of Allergy & Clinical Immunology. Okubo K., et al. Poster presented at The EAACI. June 1–6, 2019, Lisbon, Poster#L1372. Режим доступа: <https://www.eaaci.org/eaaci-congresses/eaaci-2019/e-posters>. Дата обращения: 22.02.2022.
- 112.** Tsabouri S., Tseretopoulou X., Priftis K., Ntzani E.E. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 2, N 3. P. 332–340. doi: 10.1016/j.jaip.2014.02.001
- 113.** Yu C., Wang K., Cui X., et al. Clinical efficacy and safety of omalizumab in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *Am J Rhinol Allergy*. 2020. Vol. 34, N 2. P. 196–208. doi: 10.1177/1945892419884774
- 114.** Kilburn S.A., Lasserson T.J., McKean M.C. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults // *Cochrane Database Syst Rev*. 2001, N 1. P. CD002989. doi: 10.1002/14651858.CD002989
- 115.** Sheikh A., Hurwitz B., Nurmatov U., van Schayck C.P. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2010, N 7. P. CD001563. doi: 10.1002/14651858.CD001563.pub3
- 116.** Head K., Snidvongs K., Glew S., et al. Saline irrigation for allergic rhinitis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. Vol. 6, N 6. P. CD012597. doi: 10.1002/14651858.CD012597.pub2
- 117.** Hermelingmeier K.E., Weber R.K., Hellmich M., et al. Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis // *Am J Rhinol Allergy*. 2012. Vol. 26, N 5. P. e119–e125. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3787
- 118.** Li C.L., Lin H.C., Lin C.Y., Hsu T.F. Effectiveness of hypertonic saline nasal irrigation for alleviating allergic rhinitis in children: a systematic review and meta-analysis // *J Clin Med*. 2019. Vol. 8, N 1. P. 64. doi: 10.3390/jcm8010064
- 119.** Valerieva A., Church M.K., Staevska M., et al. Micronized cellulose powder as a means to enhance intranasal symptoms-driven treatment: patients’ attitudes in a real life setting // *Allergy*. 2016. Vol. 71. P. 13.
- 120.** Курбачева О.М., Павлова К.С. Федеральные клинические рекомендации. Аллергенспецифическая иммунотерапия // *Российский аллергологический журнал*. 2006. № 4–5. С. 55–61.
- 121.** Des Roches A., Paradis L., Menardo J.L., et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children // *J Allergy Clin Immunol*. 1997. Vol. 99, N 4. P. 450–453. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70069-1
- 122.** Dhami S., Nurmatov U., Arasi S., et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis // *Allergy*. 2017. Vol. 72, N 11. P. 1597–1631. doi: 10.1111/all.13201
- 123.** Feng B., Wu J., Chen B., et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis in pediatric patients: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Am J Rhinol Allergy*. 2017. Vol. 31, N 1. P. 27–35. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4382
- 124.** Kim J.M., Lin S.Y., Suarez-Cuervo C. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review // *Pediatrics*. 2013. Vol. 131, N 6. P. 1155–1167. doi: 10.1542/peds.2013-0343
- 125.** Li Y., Yu S.Y., Tang R., et al. Sublingual immunotherapy tablets relieve symptoms in adults with allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Chin Med J (Engl)*. 2018. Vol. 131, N 21. P. 2583–2588. doi: 10.4103/0366-6999.244108

- 126.** Mösgees R., Santiago V.A., Allekotte S., et al. Subcutaneous immunotherapy with depigmented-polymerized allergen extracts: a systematic review and meta-analysis // *Clin Transl Allergy*. 2019. Vol. 9. P. 29. doi: 10.1186/s13601-019-0268-5
- 127.** Purrello-D'Ambrosio F., Gangemi S., Merendino R.A., et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study // *Clin Exp Allergy*. 2001. Vol. 31, N 8. P. 1295–1302. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.01027.x
- 128.** Radulovic S., Calderon M.A., Wilson D., Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2010, N 12. P. CD002893. doi: 10.1002/14651858.CD002893.pub2
- 129.** Tahamiler R., Saritzali G., Canakcioglu S. Long-term efficacy of sublingual immunotherapy in patients with perennial rhinitis // *Laryngoscope*. 2007. Vol. 117, N 6. P. 965–969. doi: 10.1097/MLG.0b013e31804f8141
- 130.** Wilson D.R., Lima M.T., Durham S.R. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis // *Allergy*. 2005. Vol. 60, N 1. P. 4–12. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00699.x
- 131.** Курбачева О.М., Павлова К.С., Галицкая М.А., Смирнов Д.С. Актуальные представления о механизмах аллергенспецифической иммунотерапии, потенциальных маркерах эффективности и путях совершенствования // *Российский аллергологический журнал*. 2017. Т. 14, № 4-5. С. 5–17.
- 132.** Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 133, N 3. P. 621–631. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1088
- 133.** Pfaar O., Demoly P., Gerth van Wijk R., et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper // *Allergy*. 2014. Vol. 69, N 7. P. 854–867. doi: 10.1111/all.12383
- 134.** Mishra A., Kawatra R., Gola M. Interventions for atrophic rhinitis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. T. 15, N 2. P. CD008280. doi: 10.1002/14651858.CD008280.pub2
- 135.** Jose J., Coatesworth A.P. Inferior turbinate surgery for nasal obstruction in allergic rhinitis after failed medical treatment // *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. Vol. 8, N 12. P. CD005235. doi: 10.1002/14651858.CD005235.pub2
- 136.** Feng S., Han M., Fan Y., et al. Acupuncture for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis // *Am J Rhinol Allergy*. 2015. Vol. 29, N 1. P. 57–62. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4116
- 137.** Zhang J., Zhang Y., Huang X., et al. Different acupuncture therapies for allergic rhinitis: overview of systematic reviews and network meta-analysis // *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020. Vol. 2020. P. 8363027. doi: 10.1155/2020/8363027
- 138.** Ant K., Pearce N., Anderson H.R., et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhino-conjunctivitis in children. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood ISAAC Phase Three // *Allergy*. 2009. Vol. 64, N 1. P. 123–148. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01884.x
- 139.** Maspero J.F., Rosenblut A., Finn A.J., et al. Safety and efficacy of fluticasone furoate in pediatric patients with perennial allergic rhinitis // *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008. Vol. 138, N 1. P. 30–37. doi: 10.1016/j.otohns.2007.10.023
- 140.** Nasser M., Fedorowicz Z., Aljufairi H., McKerrow W. Antihistamines used in addition to topical nasal steroids for intermittent and persistent allergic rhinitis in children // *Cochrane Database Syst Rev*. 2010, N 7. P. CD006989. doi: 10.1002/14651858.CD006989.pub2
- 141.** Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M., et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // *Allergy*. 2013. Vol. 68, N 9. P. 1102–1116. doi: 10.1111/all.12235
- 142.** РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Оригинал-макет, 2017. 80 с.
- 143.** Лопатин А.С. Диагностика и лечение ринита и риносинусита у беременных // *Российский аллергологический журнал*. 2006. № 1. С. 12–18.
- 144.** Gani F., Braidia A., Lombardi C., et al. Rhinitis in pregnancy // *Allerg Immunol (Paris)*. 2003. Vol. 35, N 8. P. 306–313.
- 145.** Курбачева О.М., Швец С.М. Аллергический ринит и беременность: возможности современной терапии // *Эффективная фармакотерапия*. 2013. № 18. С. 74–80.
- 146.** Gilbert C., Mazzotta P., Loebstein R., Koren G. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review // *Drug Saf*. 2005. Vol. 28, N 8. P. 707–719. doi: 10.2165/0002018-200528080-00005
- 147.** Yawn B., Knudtson M. Treating asthma and comorbid allergic rhinitis in pregnancy // *J Am Board Fam Pract*. 2007. Vol. 20. P. 289–298. doi: 10.3122/jabfm.2007.03.060144
- 148.** Cetirizine Pregnancy and Breastfeeding Warnings. Режим доступа: <https://www.drugs.com/breastfeeding/cetirizine.html>. Дата обращения: 22.02.2022.
- 149.** Kallen B., Olausson O.P. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 3. Congenital malformations in the infants // *Eur J Clin Pharmacol*. 2007. Vol. 63, N 4. P. 383–388. doi: 10.1007/s00228-006-0259-z

REFERENCES

- Allergology and Immunology: National guidelines. Ed. by R.M. Khaitov, N.I. Iliina. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 656 p. (In Russ).
- Ilyina NI, Kurbacheva OM, Pavlova KS, Polner SA. Federal clinical guidelines: Allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergy*. 2017;15(2):47–54. (In Russ).
- Khaitov MR, Namazova-Baranova LS, Chuchalin AG, et al. ARIA 2016: Modern directions of medical care for patients with allergic rhinitis in the light of the requirements of precision medicine. *Russian Journal of Allergy*. 2017;14(3):46–54. (In Russ).
- Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2017 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. doi: 10/1016/j.jaci.2017.03.050
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl 86):8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
- Khaitov MR, Namazova-Baranova LS, Ilyina NI, et al. ARIA 2019: algorithms for providing assistance for allergic rhinitis in Russia. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(1):7–22. (In Russ). doi: 10.36691/RAJ.2020.17.1.001
- Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(2):108–352. doi: 10.1002/alr.22073
- Global atlas of allergy. Editors: Cezmi A. Akdis, Ioana Agache. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2014. 388 p.

9. Gushchin IS. Allergic inflammation and its pharmacological control. Moscow: Farmarus Print; 1998. 250 p. (In Russ).
10. Ilyina NI, Kurbacheva OM, Pavlova KS, Ilyina EV. Screening epidemiological study (GA2LEN) for the detection of allergic diseases and respiratory diseases in Russia. *Russian Journal of Allergy*. 2009;(3):486–487. (In Russ).
11. Ilyina NI, Luss LV, Kurbacheva OM, et al. The influence of climatic factors on the spectrum and structure of allergic diseases on the example of the Moscow region. *Russian Journal of Allergy*. 2014;(2):25–31. (In Russ).
12. Khaitov RM, Ilyina NI, Kurbacheva OM, Pavlova KS. Traditions, achievements and innovations in modern allergology. *Physiology Pathology Immune System*. 2010;14(1):3–14. (In Russ).
13. Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(Suppl 5):52–66. doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.028s5052.x
14. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J*. 2004;24(5):758–764. doi: 10.1183/09031936.04.00013904
15. Van Cauwenberge PB, Ciprandi G, Vermeiren JS. Epidemiology of allergic rhinitis. The UCB Institute of Allergy. Brussel; 2001. 27 p.
16. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, et al. The World Allergy Organization White Book on Allergy; 2013.
17. Corren J. The impact of allergic rhinitis on bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(2 Pt 2):S352–356. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70218-0
18. Gergen PJ, Turkeltaub PC. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976–80 (NHANES II). *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90(4 Pt 1):579–588. doi: 10.1016/0091-6749(92)90130-t
19. Greisner W, Settignano RJ, Settignano GA. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc*. 1998;19(4):185–188. doi: 10.2500/108854198778557836
20. 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
21. Tohidinik HR, Mallah N, Takkouche B. History of allergic rhinitis and risk of asthma; a systematic review and meta-analysis. *World Allergy Organ J*. 2019;12(10):100069. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100069
22. Vignola AM, Chanez P, Godard P, Bousquet J. Relationships between rhinitis and asthma. *Allergy*. 1998;53(9):833–839. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03988.x
23. Rondón C, Campo P, Togias A, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1460–1467. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.032
24. Kurbacheva OM, Pavlova KS. Allergic rhinitis and allergic conjunctivitis: one disease — two clinical forms. *Russ Allergolog J*. 2015;(3):22–29. (In Russ).
25. Thomas M. Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma. *BMC Pulmonary Medicine*. 2006;6(Suppl 1):S4. doi: 10.1186/1471-2466-6-S1-S4
26. Poorey VK, Soni S, Thakur P, Gupta A. Effect of nasal allergy over spirometric parameters: a prospective study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;68(1):6–10. doi: 10.1007/s12070-015-0876-x
27. Togias A. Unique mechanistic features of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(6 Pt 2):S599–S604. doi: 10.1067/mai.2000.106885
28. Kurbacheva OM, Pavlova KS, Galitskaya MA. Allergen-specific immunotherapy. Analytical review of modern international and domestic positional documents. *Russ Allergolog J*. 2017;14(1):24–32. (In Russ).
29. Calderón MA, Casale TB, Togias A, et al. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):30–38. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.024
30. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10 year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007;62(8):943–948. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x
31. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International Consensus On (ICON) Allergy Immunotherapy (AIT). *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):556–568. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.047
32. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(2):251–256. doi: 10.1067/mai.2002.121317
33. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy*. 2006;61(7):855–859. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01068.x
34. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012;67(8):976–997. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x
35. 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;73(1):165–177. doi: 10.1111/all.13213
36. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy*. 2007;62(4):367–372. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01276.x
37. Bousquet J, Schunemann HJ, Hellings PW, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):367–374.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.025
38. Courbis AL, Murray RB, Arnavielhe S, et al. Electronic Clinical Decision Support System for allergic rhinitis management: MASK e-CDSS. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(12):1640–1653. doi: 10.1111/cea.13230
39. Tyufin DS, Deev IA, Kobayakova OS, et al. Control of allergic rhinitis: modern assessment tools. *Bulletin Siberian Med*. 2019;18(2):262–273. (In Russ). doi: 10.20538/1682-0363-2019-2-262-273
40. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474–494. doi: 10.1111/all.12573
41. Droste JH, Kerhof M, de Monchy JG, et al. Association of skin test reactivity, specific IgE, total IgE, and eosinophils with nasal symptoms in a community-based population study. The Dutch ECRHS Group. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97(4):922–932. doi: 10.1016/s0091-6749(96)80066-2
42. Di Lorenzo G, Pacor ML, Amodio E, et al. Differences and similarities between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adult patients with rhinitis symptoms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155(3):263–270. doi: 10.1159/000320050
43. Gelardi M, Passalacqua G, Fiorella ML, Quaranta N. Assessment of biofilm by nasal cytology in different forms of rhinitis and its functional correlations. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2013;45(1):25–29.

44. Gelardi M, Peroni DG, Incorvaia C, et al. Seasonal changes in nasal cytology in mite-allergic patients. *J Inflamm Res*. 2014;7:39–44. doi: 10.2147/JIR.S54581
45. Park SC, Kim JH, Lee KH, et al. Association of serum eosinophilia and total immunoglobulin E concentration with the risk of allergic symptoms and allergic sensitization, respectively: a 2-year follow-up study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;86:167–171. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.05.005
46. Tay TR, Bosco J, Aumann H, et al. Elevated total serum immunoglobulin E (≥ 1000 IU/mL): implications? *Intern Med J*. 2016;46(7):846–849. doi: 10.1111/imj.13073
47. Satwani H, Rehman A, Ashraf S, Hassan A. Is serum total IgE levels a good predictor of allergies in children? *J Pak Med Assoc*. 2009;59(10):698–702.
48. Tu YL, Chang SW, Tsai HJ, et al. Total serum IgE in a population-based study of Asian children in Taiwan: reference value and significance in the diagnosis of allergy. *PLoS One*. 2013;8(11):e80996. doi: 10.1371/journal.pone.0080996
49. Ameli F, Brocchetti F, Tosca MA, et al. Nasal endoscopy in children with suspected allergic rhinitis. *Laryngoscope*. 2011;121(10):2055–2059. doi: 10.1002/lary.22156
50. Eren E, Aktas A, Arslanoglu S, et al. Diagnosis of allergic rhinitis: inter-rater reliability and predictive value of nasal endoscopic examination: a prospective observational study. *Clin Otolaryngol*. 2013;38(6):481–486. doi: 10.1111/coa.12171
51. Jareoncharsri P, Thitadilok V, Bunnag C, et al. Nasal endoscopic findings in patients with perennial allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 1999;17(4):261–267.
52. Brunner JP, Jawad BA, McCoul ED. Polypoid change of the middle turbinate and paranasal sinus polyposis are distinct entities. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;157(3):519–523. doi: 10.1177/0194599817711887
53. Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. Swiss study on air pollution and lung diseases in adults. *Allergy*. 1998;53(6):608–613. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03937.x
54. Nevis IF, Binkley K, Kabali C. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:20. doi: 10.1186/s13223-016-0126-0
55. Health Quality Ontario. Skin Testing for Allergic Rhinitis: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016;16(10):1–45.
56. Nevis IF, Binkley K, Kabali C. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:20. doi: 10.1186/s13223-016-0126-0
57. Liu CY, Zhang Y, Han DM, Zhang L. Evaluation of serum specific IgE for the diagnosis of allergic rhinitis with multi-allergens. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(20):2836–2841.
58. Jiang XD, Li GY, Dong Z, Zhu DD. Correlation analysis of two serum-specific immunoglobulin E test systems and skin-prick test in allergic rhinitis patients from northeast China. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(2):116–119. doi: 10.2500/ajra.2011.25.3572
59. Cox L. Overview of serological-specific IgE antibody testing in children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(6):447–453. doi: 10.1007/s11882-011-0226-3
60. Hamilton RG, Oppenheimer J. Serological IgE Analyses in the Diagnostic Algorithm for Allergic Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(6):833–842. doi: 10.1016/j.jaip.2015.08.016
61. Steering Committee Authors; Review Panel Members. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@: Update 2020. *World Allergy Organ J*. 2020;13(2):100091. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100091
62. Ferrer M, Sanz ML, Sastre J, et al. Molecular diagnosis in Allergology: application of the microarray technique. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2009;19(Suppl 1):19–24.
63. Akdis CA, Jutel M, Akdis M. Regulatory effects of histamine and histamine receptor expression in human allergic immune responses. *Chem Immunol Allergy*. 2008;94:67–82. doi: 10.1159/000154858
64. Allocco FT, Votypka V, De Tineo M, et al. Effects of fexofenadine on the early response to nasal allergen challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(6):578–584. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62105-9
65. Benninger M, Farrar JR, Blaiss M, et al. Evaluating approved medications to treat allergic rhinitis in the United States: an evidence-based review of efficacy for nasal symptoms by class. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(1):13–29. doi: 10.1016/j.anai.2009.11.020
66. Berger WE, Lumry WR, Meltzer EO, Pearlman DS. Efficacy of desloratadine, 5 mg, compared with fexofenadine, 180 mg, in patients with symptomatic seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27(3):214–223. doi: 10.2500/aap.2006.27.2851
67. Bocsan CI, Bujor AI, Miron N, et al. In vivo anti-inflammatory effect of H1 antihistamines in allergic rhinitis: a randomized clinical trial. *Balkan Med J*. 2015;32(4):352–358. doi: 10.5152/balkanmedj.2015.15884
68. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, et al.; ACCEPT-1 Study Group. Efficacy of desloratadine in intermittent allergic rhinitis: a GA2LEN study. *Allergy*. 2009;64(10):1516–1523. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02115.x
69. Canonica GW, Tarantini F, Compalati E, Penagos M. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Allergy*. 2007;62(4):359–366. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01277.x
70. De Blic J, Wahn U, Billard E, et al. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(3):267–275. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00216.x
71. Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: An evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(6):489–511.e41. doi: 10.1016/j.anai.2017.08.012
72. Farré M, Pérez-Mañá C, Papaseit E, et al. Bilastine vs. hydroxyzine: occupation of brain histamine H1-receptors evaluated by positron emission tomography in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(5):970–980. doi: 10.1111/bcp.12421
73. Gillman S, Gillard M, Strolin Benedetti M. The concept of receptor occupancy to predict clinical efficacy: a comparison of second generation H1 antihistamines. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30(4):366–376. doi: 10.2500/aap.2009.30.3226
74. Leurs R, Church MK, Tagliatalata M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(4):489–498. doi: 10.1046/j.0954-7894.2002.01314.x
75. Lukat K, Rivas P, Roger A, et al. A direct comparison of efficacy between desloratadine and rupatadine in seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Asthma Allergy*. 2013;6(3):31–39. doi: 10.2147/JAA.S39496
76. Mösges R, König V, Köberlein J. The effectiveness of modern antihistamines for treatment of allergic rhinitis — an IPD meta-analysis of 140,853 patients. *Allergol Int*. 2013;62(2):215–222. doi: 10.2332/allergolint.12-OA-0486

77. Muntean A, Bocsan I, Deleanu DM. The effect of H1-antihistamines on allergic inflammation in patients with allergic rhinitis. *Human Veterinary Med.* 2016; 8(4):161–165.
78. Naclerio RM. The effect of antihistamines on the immediate allergic response: a comparative review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993;108(6):723–730. doi: 10.1177/019459989310800615
79. Okubo K, Suzuki T, Tanaka A, Aoki H. Efficacy and safety of rupatadine in Japanese patients with seasonal allergic rhinitis: a double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial. *Allergol Int.* 2019;68(2):207–215. doi: 10.1016/j.alit.2018.08.011
80. Valk P, Jetten A, Simons R, et al. Effects of a single oral dose of bilastine 20 mg on flying ability in healthy volunteers under conditions of simulated cabin pressure. *Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015;70(7):647.
81. Ilina NI, Pavlova KS. Antihistamine, anti-inflammatory and anti-allergic properties of desloratadine. *Consilium Medicum.* 2015; 17(3):79–83. (In Russ).
82. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy.* 2010;65(4):459e466. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x
83. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med.* 2004; 351(21):2203–2217. doi: 10.1056/NEJMr033121
84. Castillo M, Scott NW, Mustafa MZ, et al. Topical antihistamines and mast cell stabilisers for treating seasonal and perennial allergic conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;6:CD009566. doi: 10.1002/14651858.CD009566.pub2
85. Lee TA, Pickard AS. Meta-analysis of azelastine nasal spray for the treatment of allergic rhinitis. *Pharmacotherapy.* 2007;27(6): 852–859. doi: 10.1592/phco.27.6.852
86. Al Sayyad JJ, Fedorowicz Z, Alhashimi D, Jamal A. Topical nasal steroids for intermittent and persistent allergic rhinitis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;1:CD003163. doi: 10.1002/14651858.CD003163.pub4
87. Dibildox J. Safety and efficacy of mometasone furoate aqueous nasal spray in children with allergic rhinitis: results of recent clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(1 Suppl):S54–S58. doi: 10.1067/mai.2001.115567
88. Herman H. Once-daily administration of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: a comparative review of efficacy, safety, patient preference, and cost. *Am J Rhinol.* 2007;21(1):70–79. doi: 10.2500/ajr.2007.21.2896
89. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis: meta-analysis of randomized, double-blind, placebocontrolled, clinical trials. *Allergy.* 2008;63(10):1280–1291. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01808.x
90. Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy of fluticasone furoate nasal spray vs. placebo for the treatment of ocular and nasal symptoms of allergic rhinitis: a systematic review. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(2):160–170. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03654.x
91. Wu EL, Harris WC, Babcock CM, et al. Epistaxis risk associated with intranasal corticosteroid sprays: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;161(1):18–27. doi: 10.1177/0194599819832277
92. Yanez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(5):479–484. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62085-6
93. Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Bareille P, et al. Fluticasone furoate versus placebo in symptoms of grass-pollen allergic rhinitis induced by exposure in the Vienna Challenge Chamber. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(6):1833–1840. doi: 10.1185/03007990802155792
94. DeWester J, Philpot EE, Westlund RE, et al. The efficacy of intranasal fluticasone propionate in the relief of ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2003;24(5):331–337.
95. Bielory L, Chun Y, Bielory BP, Canonica GW. Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy.* 2011;66(5):686–693. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02543.x
96. Bousquet J, Meltzer EO, Couroux P, et al. Onset of action of the fixed combination intranasal azelastine-fluticasone propionate in an allergen exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1726–1732. doi: 10.1016/j.jaip.2018.01.031
97. Debbaneh PM, Bareiss AK, Wise SK, McCoul ED. Intranasal azelastine and fluticasone as combination therapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;161(3):412–418. doi: 10.1177/0194599819841883
98. Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(2):168–173. doi: 10.1016/j.anai.2010.06.008
99. Wei C. The efficacy and safety of H1-antihistamine versus Montelukast for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Pharmacother.* 2016;(83):989–997. doi: 10.1016/j.biopha.2016.08.003
100. Lu Y, Yin M, Cheng L. [Meta-analysis of leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of allergic rhinitis. (In Chinese)]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2014;49(8):659–667.
101. Modjill V, Badyal DK, Verghese A. Efficacy and safety of montelukast add-on therapy in allergic rhinitis. *Methods Findings Exp Clin Pharmacol.* 2010;32(9):669–674. doi: 10.1358/mf.2010.32.9.1533686
102. Ngamphaiboon J. Montelukast in general pediatric practices. *J Med Assoc Thai.* 2005;88(Suppl 4):S348–S351.
103. Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, Kanjanawasee D, et al. Leukotriene receptor antagonist addition to h1-antihistamine is effective for treating allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2019;33(5):591–600. doi: 10.1177/1945892419844459
104. Xu Y, Zhang J, Wang J. The efficacy and safety of selective h1-antihistamine versus leukotriene receptor antagonist for seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(11):e112815. doi: 10.1371/journal.pone.0112815
105. Nayak A. A review of montelukast in the treatment of asthma and allergic rhinitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5(3):679–686. doi: 10.1517/14656566.5.3.679
106. Polos PG. Montelukast is an effective monotherapy for mild asthma and for asthma with co-morbid allergic rhinitis. *Prim Care Respir J.* 2006;15(5):310–311; author reply 311–2. doi: 10.1016/j.pcrj.2006.07.003
107. Watts K, Chavasse RJ. Leukotriene receptor antagonists in addition to usual care for acute asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD006100. doi: 10.1002/14651858.CD006100.pub2
108. Khattiyawittayakun L, Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, et al. Effects of decongestant addition to intranasal corticosteroid for chronic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(12):1445–1453. doi: 10.1002/alr.22193
109. Yoo JK, Seikaly H, Calhoun KH. Extended use of topical nasal decongestants. *Laryngoscope.* 1997;107(1):40–43. doi: 10.1097/00005537-199701000-00010

- 110.** Okubo K, Okano M, Sato N, Tamaki Y. Efficacy of omalizumab for severe allergic rhinitis induced by japanese cedar pollen in patients treated with combination oral antihistamines and nasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2):AB424. doi: 10.1016/j.jaci.2018.12.955
- 111.** European Academy of Allergy & Clinical Immunology. Okubo K., et al. Poster presented at The EAACI. June 1–6, 2019, Lisbon, Poster#L1372. Available from: <https://www.eaaci.org/eaaci-congresses/eaaci-2019/e-posters>. Accessed: 22.02.2022.
- 112.** Tsabouri S, Tseretopoulou X, Priftis K, et al. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;2(3):332–340. doi: 10.1016/j.jaip.2014.02.001
- 113.** Yu C, Wang K, Cui X, et al. Clinical efficacy and safety of omalizumab in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Rhinol Allergy*. 2020;34(2):196–208. doi: 10.1177/1945892419884774
- 114.** Kilburn SA, Lasserson TJ, McKean MC. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;1:CD002989. doi: 10.1002/14651858.CD002989
- 115.** Sheikh A, Hurwitz B, Nurmatov U, van Schayck CP. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;7:CD001563. doi: 10.1002/14651858.CD001563.pub3
- 116.** Head K, Snidvongs K, Glew S, et al. Saline irrigation for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):CD012597. doi: 10.1002/14651858.CD012597.pub2
- 117.** Hermelingmeier KE, Weber RK, Hellmich M, et al. Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(5):e119–e125. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3787
- 118.** Li CL, Lin HC, Lin CY, Hsu TF. Effectiveness of hypertonic saline nasal irrigation for alleviating allergic rhinitis in children: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2019;8(1):64. doi: 10.3390/jcm8010064
- 119.** Valerieva A, Church MK, Staevska M, et al. Micronized cellulose powder as a means to enhance intranasal symptoms-driven treatment: patients' attitudes in a real life setting. *Allergy*. 2016;71:13.
- 120.** Kurbacheva OM, Pavlova KS. Federal clinical guidelines. Allergen-specific immunotherapy. *Russian Journal of Allergy*. 2006;(4-5):55–61. (In Russ).
- 121.** Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(4):450–453. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70069-1
- 122.** Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(11):1597–1631. doi: 10.1111/all.13201
- 123.** Feng B, Wu J, Chen B, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Rhinol Allergy*. 2017; 31(1):27–35. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4382
- 124.** Kim J.M., Lin S.Y., Suarez-Cuervo C. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics*. 2013;131(6):1155–1167. doi: 10.1542/peds.2013-0343
- 125.** Li Y, Yu SY, Tang R, et al. Sublingual immunotherapy tablets relieve symptoms in adults with allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(21): 2583–2588. doi: 10.4103/0366-6999.244108
- 126.** Mösgeles R, Santiago VA, Allekotte S, et al. Subcutaneous immunotherapy with depigmented-polymerized allergen extracts: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:29. doi: 10.1186/s13601-019-0268-5
- 127.** Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(8):1295–1302. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.01027.x
- 128.** Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;12:CD002893. doi: 10.1002/14651858.CD002893.pub2
- 129.** Tahamiler R, Saritzali G, Canakcioglu S. Long-term efficacy of sublingual immunotherapy in patients with perennial rhinitis. *Laryngoscope*. 2007;117(6):965–969. doi: 10.1097/MLG.0b013e31804f8141
- 130.** Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2005;60(1):4–12. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00699.x
- 131.** Kurbacheva OM, Pavlova KS, Galitskaya MA, Smirnov DS. Current ideas about the mechanisms of allergen-specific immunotherapy, potential markers of effectiveness and ways of improvement. *Russian Journal of Allergy*. 2017;14(4-5):5–17.
- 132.** Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):621–631. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1088
- 133.** Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014;69(7):854–867. doi: 10.1111/all.12383
- 134.** Mishra A, Kawatra R, Gola M. Interventions for atrophic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;15(2):CD008280. doi: 10.1002/14651858.CD008280.pub2
- 135.** Jose J, Coatesworth AP. Inferior turbinate surgery for nasal obstruction in allergic rhinitis after failed medical treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;8(12):CD005235. doi: 10.1002/14651858.CD005235.pub2
- 136.** Feng S, Han M, Fan Y, et al. Acupuncture for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29(1):57–62. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4116
- 137.** Zhang J, Zhang Y, Huang X, et al. Different acupuncture therapies for allergic rhinitis: overview of systematic reviews and network meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:8363027. doi: 10.1155/2020/8363027
- 138.** Ant K, Pearce N, Anderson HR, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhino-conjunctivitis in children. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood ISAAC Phase Three. *Allergy*. 2009;64(1):123–148. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01884.x
- 139.** Maspero JF, Rosenblut A, Finn AJ, et al. Safety and efficacy of fluticasone furoate in pediatric patients with perennial allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;138(1):30–37. doi: 10.1016/j.otohns.2007.10.023
- 140.** Nasser M, Fedorowicz Z, Aljufairi H, McKerron W. Antihistamines used in addition to topical nasal steroids for intermittent and persistent allergic rhinitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;7:CD006989. doi: 10.1002/14651858.CD006989.pub2
- 141.** Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68(9):1102–1116. doi: 10.1111/all.12235

142. RADAR. Allergic rhinitis in children: recommendations and algorithm for children's allergic rhinitis. 2nd ed., reprint. and add. Moscow: Original layout; 2017. 80 p. (In Russ).
143. Lopatin AS. Diagnostics and treatment of rhinitis and rhinosinusitis in pregnant women. *Russian Journal of Allergy*. 2006;(1):12–18. (In Russ).
144. Gani F, Braida A, Lombardi C. et al. Rhinitis in pregnancy. *Allerg Immunol (Paris)*. 2003;35(8):306–313.
145. Kurbacheva OM, Shvets SM. Allergic rhinitis and pregnancy: possibilities of modern therapy. *Effect Pharmacother*. 2013;(18):74–80. (In Russ).
146. Gilbert C, Mazzotta P, Loebstein R, Koren G. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review. *Drug Saf*. 2005;28(8):707–719. doi: 10.2165/00002018-200528080-00005
147. Yawn B, Knudtson M. Treating asthma and comorbid allergic rhinitis in pregnancy. *J Am Board Fam Pract*. 2007;20:289–298. doi: 10.3122/jabfm.2007.03.060144
148. Cetirizine Pregnancy and Breastfeeding Warnings. Available from: <https://www.drugs.com/breastfeeding/cetirizine.html>. Accessed: 22.02.2022.
149. Kallen B, Olausson OP. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 3. Congenital malformations in the infants. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(4):383–388. doi: 10.1007/s00228-006-0259-z

ПРИЛОЖЕНИЕ А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

APPENDIX A1. The Participants of the Clinical Guidelines Development and Revision Workgroup

Астафьева Наталья Григорьевна	Заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, член Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, профессор, д.м.н.
Баранов Александр Александрович	Советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, почетный президент Союза педиатров России, главный внештатный специалист педиатр Минздрава России, академик РАН
Вишнева Елена Александровна	Доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, пресс-секретарь Союза педиатров России, заместитель руководителя по науке НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, член Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, д.м.н.
Дайхес Николай Аркадьевич	Директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» ФМБА России, главный внештатный специалист по оториноларингологии Минздрава РФ, вице-президент Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
Жестков Александр Викторович	Заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, главный внештатный аллерголог-иммунолог Самарской области, член Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Российского респираторного общества, профессор, д.м.н.
Ильина Наталья Ивановна	Заместитель директора по клинической работе — главный врач ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, главный внештатный специалист по аллергологии и иммунологии ФМБА России, профессор, д.м.н.
Карнеева Ольга Витальевна	Заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» ФМБА России, доцент, заведующая кафедрой оториноларингологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» ФМБА России, профессор кафедры оториноларингологии ФДПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, член Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, д.м.н.
Карпова Елена Петровна	Заведующая кафедрой детской оториноларингологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», член Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, профессор, д.м.н.
Ким Ирина Анатольевна	Начальник управления науки и образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» ФМБА России, кафедры оториноларингологии ФДПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, член Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, д.м.н.
Крюков Андрей Иванович	Заведующий кафедрой оториноларингологии лечебного факультета ФГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского», главный внештатный оториноларинголог Департамента здравоохранения г. Москвы, член Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, член-корр. РАН, профессор, д.м.н.

Курбачева Оксана Михайловна	Профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», главный внештатный аллерголог-иммунолог Центрального федерального округа России; заведующая отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, профессор, член Президиума Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, д.м.н.
Мешкова Раиса Яковлевна	Заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», главный внештатный аллерголог-иммунолог Смоленской области, член Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, профессор, д.м.н.
Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна	Доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава РФ, член Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, академик РАН, профессор, д.м.н.
Ненашева Наталья Михайловна	Заведующая кафедрой клинической аллергологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», член Президиума Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, член Российского респираторного общества, профессор, д.м.н.
Новик Геннадий Айзикович	Заведующий кафедрой педиатрии имени проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, заместитель председателя исполкома Союза педиатров России, член Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, профессор, д.м.н.
Носуля Евгений Владимирович	Руководитель учебно-клинического отдела ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского», член Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, профессор, д.м.н.
Павлова Ксения Сергеевна	Старший научный сотрудник отделения бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, член Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, к.м.н.
Пампура Александр Николаевич	Заведующий отделом аллергологии и клинической иммунологии обособленного структурного подразделения научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский аллерголог-иммунолог Москвы, член Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, член Союза педиатров России, профессор, д.м.н.
Свистушкин Валерий Михайлович	Директор клиники и заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», главный внештатный оториноларинголог Центрального федерального округа России, член Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, профессор, д.м.н.
Селимзянова Лилия Робертовна	Доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАУ «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, член Союза педиатров России, к.м.н.
Хаитов Муса Рахимович	Директор ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
Хаитов Рахим Мусаевич	Научный руководитель ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный внештатный специалист по аллергологии и иммунологии Минздрава России, президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, академик РАН, 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-оториноларинголог;
- 3) врач-терапевт;
- 4) врач-педиатр;
- 5) врач общей практики.

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

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

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
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 один раз в три 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 КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

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

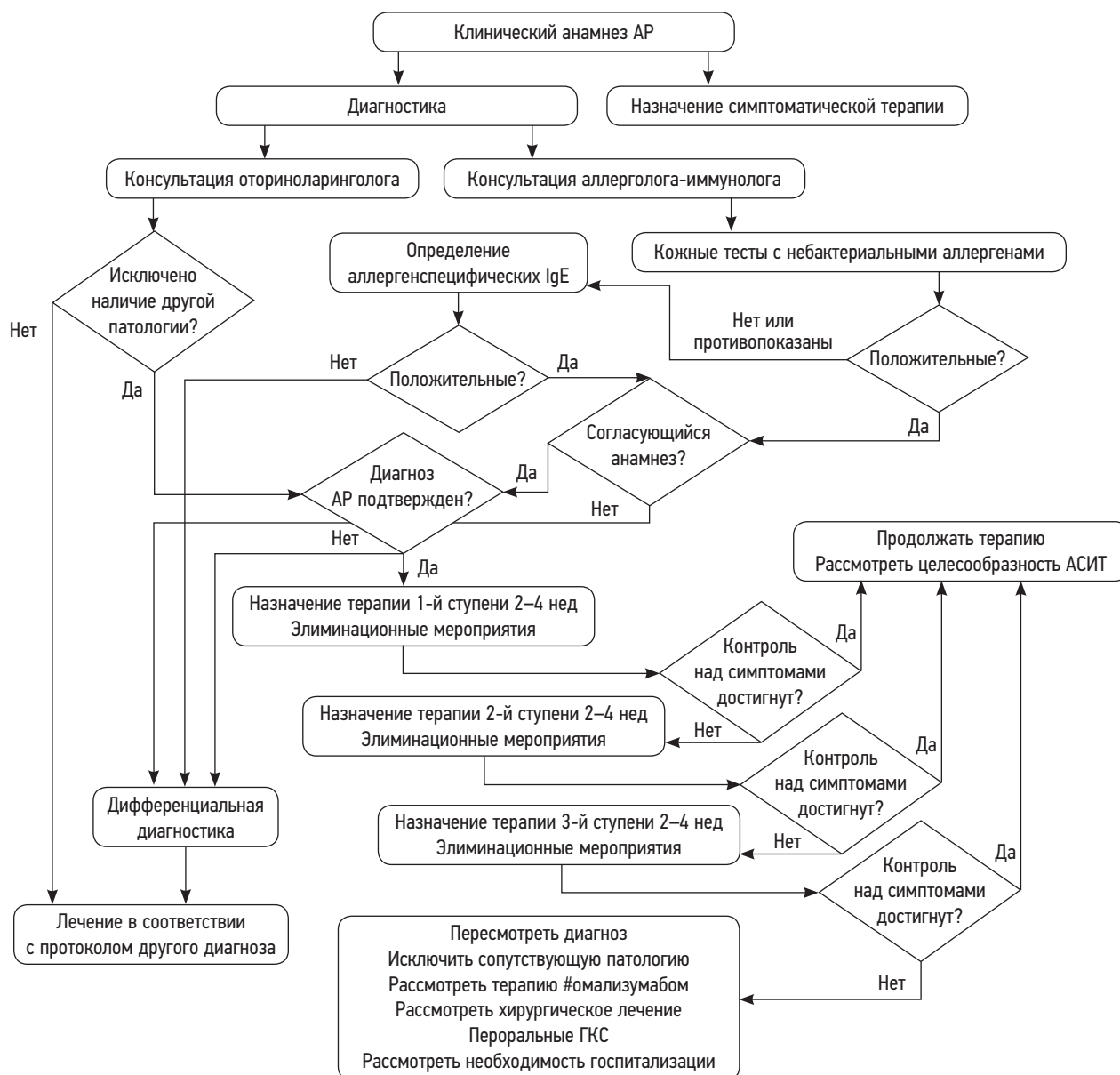
ПРИЛОЖЕНИЕ А3.1. Нормативные документы и ресурсы, на основании которых разработаны клинические рекомендации

APPENDIX A3.1. Regulatory documents and resources on the basis of which clinical recommendations are developed

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 7 ноября 2012 г. N 606н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “аллергология и иммунология”».
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 февраля 2019 г. N 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».
3. Рекомендации по разработке алгоритмов действий врача. Минздрав России, 2016.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Алгоритм ведения пациента

APPENDIX B. Patient management algorithm



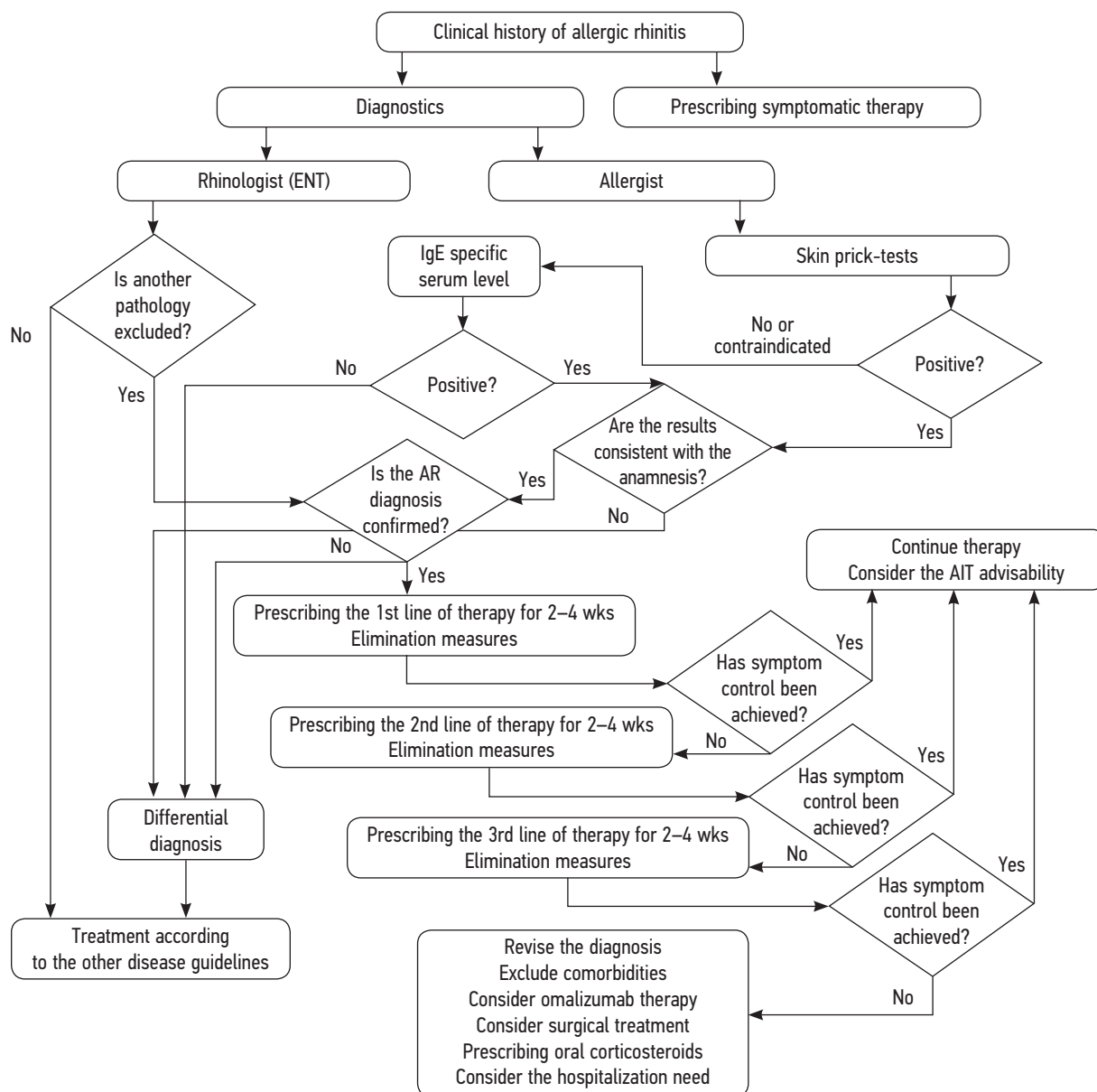


Рис. Б1. Алгоритм обследования и ведения пациента с аллергическим ринитом.

Fig. B1. Algorithm for managing a patient with allergic rhinitis.



Рис. Б2. Ссылка на автоматизированную платформу с алгоритмом обследования и ведения пациента с аллергическим ринитом.

Fig. B2. Link to the automated platform access with an algorithm for managing a patient with allergic rhinitis.

ПРИЛОЖЕНИЕ С. Информация для пациентов**APPENDIX C. Information for the patient**

Аллергический ринит — воспалительное заболевание слизистой носа, обусловленное действием аллергена. Характерными симптомами (проявлениями болезни) аллергического ринита являются следующие:

- чихание;
- заложенность носа;
- водянистые выделения из носа;
- зуд в полости носа.

Часто аллергический ринит сочетается с другими аллергическими заболеваниями: аллергическим конъюнктивитом (зуд век, покраснение глаз, слезотечение), бронхиальной астмой (кашель, приступы затруднения дыхания, свистящее дыхание, одышка), атопическим дерматитом (зуд кожи, покраснение кожи, сухость кожи, высыпания), и др.

При аллергическом рините симптомы беспокоят при одних и тех же условиях, например:

- при контакте с домашней пылью (во время уборки или в запылённом помещении);
- при контакте с домашними животными (кошки, собаки, морские свинки, лошади и т.д.);
- при чтении книг и журналов, особенно старых;
- в весеннее, летнее и/или осеннее время года.

Вышеуказанные симптомы болезни могут беспокоить в течение всего года, как при бытовом (круглогодичном) аллергическом рините, или в определённый сезон (весна, лето и/или осень), как при поллинозе.

Бытовой, или круглогодичный, аллергический ринит связан с сенсибилизацией (повышенной чувствительностью) к аллергенам домашней пыли.

В состав домашней пыли входят:

- различные волокна (одежды, постельного белья, мебели);
- библиотечная пыль (пылевые частички книг, журналов);
- частицы эпидермиса (слущенные частички поверхностных слоёв кожи) человека и животных (кошек, собак, грызунов), перхоть животных, перья птиц;
- споры микроскопических плесневых и дрожжевых грибов;
- аллергены тараканов и клещей домашней пыли (частички хитинового панциря и продукты их жизнедеятельности).

Поллиноз, или сменная лихорадка, или сезонный аллергический ринит, связан с сенсибилизацией (повышенной чувствительностью) к аллергенам пыльцы ветроопыляемых растений.

Для каждого региона существует свой календарь пыления (цветения) растений, который зависит от климатогеографических особенностей.

Для средней полосы России выделяют три основных периода цветения аллергенных растений:

- весенний (апрель–май): связан с цветением деревьев (берёза, ольха, орешник, дуб и др.);
- ранний летний (июнь–середина июля): связан с цветением злаковых или луговых трав (тимopheевка, овсяница, ежа, райграс, костёр, рожь, мятлик и др.);
- поздний летний–осенний (середина июля–сентябрь): связан с цветением сорных трав — сложноцветных (подсолнечник, полынь, амброзия) и маревых (лебеда).

При наличии аллергии к пыльце аллергенных растений или спорам плесневых грибов часто отмечаются перекрёстные реакции на пищевые продукты. Это связано со схожей структурой аллергена пыльцы растений и определённым продуктом. Реакции пищевой непереносимости могут выражаться следующими симптомами: зуд или жжение нёба, першение в горле, отёк губ, чихание, заложенность носа, зуд век, слезотечение, покраснение кожи вокруг рта, затруднение дыхания, затруднение глотания, отёк мягких тканей лица, отёк гортани, зудящие высыпания по всему телу, тошнота, рвота, боли в животе, расстройство стула. Крайне редко может отмечаться такая тяжёлая реакция, как анафилактический шок. Иногда пациенты с аллергией на пыльцу деревьев отмечают контактный дерматит при чистке молодого картофеля или моркови.

Некоторые пациенты отмечают реакции пищевой непереносимости только в сезон обострения поллиноза, другие — в течение всего года (см. таблицу перекрёстных реакций).

Аллергические реакции могут отмечаться на лекарственные и косметические средства растительного происхождения, а при аллергии к грибковым аллергенам — на лекарственные средства грибкового происхождения.

Как проводится диагностика аллергического ринита?

Наблюдение и лечение пациента с аллергическим ринитом осуществляется параллельно врачом-оториноларингологом и врачом-аллергологом-иммунологом. При наличии вышеуказанных симптомов необходимо обратиться

к врачам обеих специальностей. Врач-оториноларинголог проведёт осмотр, оценит наличие анатомических особенностей и другой патологии. Врач-аллерголог-иммунолог проведёт диагностику аллергии для выявления причинно-значимых аллергенов.

Для *диагностики* (определения) *причинно-значимых аллергенов* (т.е. тех аллергенов, которые у Вас вызывают симптомы аллергического ринита и конъюнктивита) врачи пользуются двумя основными методами.

Постановка кожных скарификационных или прик-тестов: на кожу предплечья или спины наносят капли растворов аллергенов, затем через эти капли скарификатором (специальной иголкой) делают царапинки или уколы. Помимо растворов аллергенов наносят раствор гистамина (положительный контроль) и тест-контроль (отрицательный контроль). Тест занимает 15–20 минут. У всех людей на положительный контроль образуется покраснение и отёчность (волдырь). На отрицательный контроль реакции быть не должно. При наличии аллергии на какое-либо вещество в месте присутствия аллергена образуется покраснение и волдырь, сходные с реакцией на положительный контроль. Накануне и в день постановки теста нельзя принимать антигистаминные средства системного действия. Тест не проводится:

- при выраженном обострении заболевания (например, в сезон пыления причинных растений);
- при повреждении кожных покровов обоих предплечий и спины;
- при невозможности отмены антигистаминных средств системного действия;
- во время беременности и кормления грудью.

При невозможности проведения кожных провокационных тестов проводится **определение уровня специфических IgE (иммуноглобулинов класса E) в сыворотке крови.**

Что такое IgE и почему он повышается при аллергии? На каждое чужеродное вещество-антиген (назовем его «вредный агент»), проникающее в организм, иммунная система вырабатывает антитела («защитники»), которые должны блокировать и выводить «вредных агентов» из организма. Взаимодействие антигена с антителом строго специфично, они подходят друг к другу как ключ к замку.

В здоровом организме вырабатываются антитела (иммуноглобулины) класса G (IgG, назовём их «действующая армия защитников»), которые помогают организму вовремя нейтрализовать врага. У пациента, страдающего аллергией, в организме на конкретный аллерген (он же антиген) вырабатываются антитела (иммуноглобулины) класса E (IgE, назовём их «альтернативная армия лжезащитников»). Иммуноглобулины класса E располагаются на тучных клетках (которые находятся в коже, слизистых оболочках дыхательного и пищеварительного тракта) и базофилах (которые находятся в крови). Эти клетки содержат очень много активных веществ, подобных гистамину. Аллерген («ключ»), попадая в организм страдающего аллергией, открывает через иммуноглобулины класса E (IgE — «замок») тучные клетки и базофилы, из которых выбрасывается очень много активных веществ, подобных гистамину, что и определяет развитие аллергической реакции (покраснение, отёк, зуд, и др.)

В норме общий уровень IgE крайне низок (менее 130 МЕ), а специфические IgE (IgE к конкретным аллергенам) практически не определяются (0–1-й класс реакции). При наличии повышенной чувствительности к конкретному аллергену определяются специфические IgE (2–4-й класс реакции) и определяется повышение общего уровня IgE (не всегда).

Перекрестные пищевые и лекарственные аллергические реакции

Растения, на пыльцу которых имеется аллергия	Пищевые продукты, на которые может быть реакция	Лекарственные растения, на которые могут быть реакции
Берёза, ольха, лещина	Яблоки, груши, орехи, вишня, черешня, персики, абрикосы, слива, морковь, сельдерей, петрушка, мёд, картофель, помидоры, киви, маслины, коньяк	Берёзовый лист (почки), ольховые шишки, сосновые почки
Злаковые травы	Пищевые злаки: пшеничный и ржаной хлеб, булочные изделия, овсяная и манная каша, рис, пшено, макароны, мюсли, пшеничная водка, пиво, квас	Рожь, овёс, тимофеевка, пшеница и др.
Подсолнечник, полынь, амброзия	Семена подсолнечника, подсолнечное масло, халва, майонез, горчица, дыня, арбуз, кабачки, тыква, баклажаны, огурцы, капуста, вермуты, манго	Полынь, одуванчик, лопух, пижма, золотарник, ромашка, календула, василёк, череда, чертополох, мать-и-мачеха, девясил, цикорий, шиповник, подсолнечник, тысячелистник
Лебеда	Свёкла, шпинат	Марь
Аллергены плесневых и дрожжевых грибов	Квашеная капуста, сыры (особенно плесневые), сметана, йогурт, кефир, виноград, сухофрукты, пиво, квас, сухие вина, шампанское	Антибиотики группы пенициллина, витамины группы B, пивные дрожжи

Какие меры профилактики аллергии существуют?

Элиминация аллергена, или уменьшение контакта с причинно-значимым аллергеном, является первым и необходимым шагом в лечении аллергии. Особенно важно проводить эти мероприятия, когда имеются серьёзные ограничения в медикаментозном лечении (беременность, кормление грудью, ранний детский возраст, тяжёлые сопутствующие заболевания).

Уменьшение контакта с бытовыми аллергенами:

- постарайтесь удалить из комнаты, где Вы спите и проводите большую часть времени, ковры, мягкие игрушки, шкафы для хранения книг, коробки, гардины из толстого полотна, телевизор, компьютер (около них концентрация пыли значительно повышается);
- замените ковровые покрытия на легко моющийся ламинат, линолеум или деревянные покрытия;
- покрытие стен: следует предпочесть моющиеся обои или крашенные стены;
- замените пуховые, перьевые и шерстяные подушки, матрасы и одеяла на синтетические или ватные; стирайте подушки и одеяла каждый месяц; подушки и одеяла меняйте каждый год; используйте защитные чехлы для матрасов, меняйте их на новые не реже 1 раза в 10 лет;
- покрывала для кроватей должны быть из легко стирающихся тканей без ворса;
- не реже чем 2 раза в неделю проводите влажную уборку; используйте моющие пылесосы с одноразовыми пакетами и фильтрами или пылесосы с резервуаром для воды;
- установите в квартире кондиционер или воздушный фильтр; следите за регулярной сменой фильтров;
- поддерживайте в квартире влажность не более 40% — это уменьшает интенсивность размножения клещей и плесневых грибов;
- не держите домашних животных, птиц или рыбок (даже если у вас нет повышенной чувствительности к эпидермальным аллергенам);
- не держите комнатные растения;
- не храните вещи под кроватью и на шкафах;
- не курите;
- не используйте духи и другие резко пахнущие вещества, особенно в спреях;
- уборку лучше проводить в отсутствие пациента; если Вам приходится убираться самим, используйте респиратор, способный задерживать мелкие частицы (аллергены);
- не разбрасывайте одежду по комнате: храните одежду в закрытом стенном шкафу; шерстяную и меховую одежду убирайте в чехлы на молнии;
- избегайте открытых книжных полок: книги должны храниться за стеклом; используйте acaricidal средства — специальные средства, которые уничтожают клещей; промывайте нос препаратами для увлажнения, очищения и защиты слизистой оболочки носа, содержащими изотонический солевой раствор, в том числе препаратами на основе морской воды.

Уменьшение контакта с эпидермальными аллергенами:

- безаллергенных животных не существует;
- необходимо расстаться с домашними животными и не заводить новых;
- если это невозможно, то необходимо тщательно пылесосить помещения, мягкую мебель; исключить пребывание животных в спальне; регулярно мыть домашних животных;
- не посещайте цирк, зоопарк и дома, где есть животные;
- не пользуйтесь одеждой из шерсти и меха животных.

Уменьшение контакта с аллергенами плесневых грибов:

- поддерживайте в квартире влажность не более 40%;
- постоянно убирайте и просушивайте помещения, условия которых способствуют росту плесени (душевые, подвалы);
- следите за регулярной сменой фильтров в кондиционерах;
- после пользования ванной насухо вытирайте все влажные поверхности: для уборки использовать растворы, предупреждающие рост плесени (содержащие хлор, борную кислоту или пищевую соду);
- при наличии протечек, образовании чёрных точек на стенах, необходимо провести ремонт с использованием специальных фунгицидных средств (убивающих грибки и препятствующих их росту);
- не следует содержать аквариумных рыбок, не разводите домашние цветы;
- сушите одежду в проветриваемом помещении, вне жилой комнаты;
- не принимайте участие в садовых работах осенью и весной;
- при планировании отдыха избегайте поездок в страны с тёплым влажным климатом;
- избегайте посещения плохо проветриваемых помещений (подвалов, погребов);
- не употребляйте в пищу продукты грибкового происхождения.

Уменьшение контакта с пылью растений:

- избегайте пребывания на улице в дни с максимальной концентрацией пыльцы в воздухе;
- промывайте нос препаратами для увлажнения, очищения и защиты слизистой оболочки носа, содержащими изотонический солевой раствор, в том числе препаратами на основе морской воды;
- исключите из рациона продукты, вызывающие перекрёстные аллергические реакции (*см. таблицу перекрёстных реакций*);
- по возможности следует выезжать в регионы, где растения, пыльца которых вызывает аллергию, цветут в другое время, или они там не произрастают (горы на высоте более 1500–2000 метров);
- не используйте лекарственные и косметические средства растительного происхождения;
- в сезон цветения растений, к пыльце которых есть аллергия, не рекомендовано проведение плановых оперативных вмешательств и профилактической вакцинации. Эти вмешательства необходимо проводить до начала сезона цветения или откладывать на период, когда цветение завершится.

Что делать при появлении симптомов аллергического ринита?

- С целью уменьшения выраженности симптомов возможно применение антигистаминных средств системного действия без седативного эффекта (последнего поколения) в дозировках, соответствующих инструкции к препарату.
- Не используйте сосудосуживающие препараты более 7 дней.
- При отсутствии контроля над симптомами заболевания обратитесь к врачу для коррекции терапии.

Что такое аллергенспецифическая иммунотерапия?

Ни один из лекарственных препаратов, который Вы применяете для облегчения симптомов аллергического ринита, не может изменить отношения Вашего организма к аллергену. К сожалению, аллергические болезни имеют тенденцию развиваться как «снежный ком»: сначала это лёгкие проявления ринита и/или конъюнктивита, затем проявления становятся выраженными, и Вам не помогают те лекарства, которые действовали раньше, присоединяется сухой кашель, а у кого-то появляются приступы удушья и развивается бронхиальная астма. Если в начале болезни сезон ограничивался двумя неделями, то в дальнейшем он удлиняется, или, если присоединилась аллергия на домашнюю пыль, Вы весь год себя чувствуете плохо.

Единственным методом, существующим на сегодняшний день, способным изменить отношение Вашего организма на аллерген и предотвратить дальнейшее развитие аллергии, является аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ). Этот метод существует уже более ста лет, широко применяется во всём мире, а в нашей стране используется с 60-х годов прошлого века.

Аллерген, который является причиной вашей болезни (домашняя пыль, клещ домашней пыли, пыльца деревьев или трав), разводят в миллион раз, и в постепенно возрастающих дозах вводят в Ваш организм. В результате лечения Ваш организм привыкает к этому аллергену и перестаёт на него так сильно реагировать. В это время в Вашей иммунной системе происходят сложные реакции, конечным результатом которых является переключение ненормального (аллергического) на нормальный (здоровый) ответ на этот аллерген.

После проведения АСИТ пациенты отмечают уменьшение проявлений аллергического ринита и/или конъюнктивита вплоть до полного исчезновения, уменьшение потребности в медикаментах и улучшение качества жизни. Эффективность лечения в среднем составляет 70%, а у некоторых пациентов достигает 90%. Эффект отмечается уже после первого курса лечения, но для достижения лучшего эффекта необходимо проведение не менее трёх полных курсов. Эффективность выше у тех пациентов, у которых меньше продолжительность и тяжесть заболевания.

Существуют инъекционный и сублингвальный методы проведения АСИТ. Наличие показаний и противопоказаний к АСИТ, выбор лечебного аллергена, назначение АСИТ проводит врач-аллерголог-иммунолог.

Учитывая общие тенденции течения аллергических заболеваний, которые разрастаются «как снежный ком», эффективность АСИТ, возможность предотвратить развитие бронхиальной астмы у пациентов с аллергическим ринитом, а также предотвратить расширение спектра причинно-значимых аллергенов (присоединение новых аллергенов, вызывающих реакции), безопасность АСИТ при правильном её проведении, для многих пациентов АСИТ может стать хорошим методом лечения.

В любом случае только Ваш лечащий врач может определить тактику лечения с учётом индивидуальных особенностей Вашего организма, течения аллергического заболевания и наличия сопутствующих заболеваний. Не занимайтесь самолечением! Своевременное обращение к врачу поможет вовремя подобрать правильное лечение.

Словарь пациента

Аллерген — вещество, вызывающее развитие аллергической реакции.

Аллергия (атопия) — болезнь, обусловленная действием конкретного аллергена.

Симптомы — проявления болезни.

Ринит — воспалительное заболевание слизистой носа.

Конъюнктивит — воспалительное заболевание слизистой оболочки глаза.

Сенсибилизация — повышенная чувствительность к какому-либо аллергену.

Бытовой (круглогодичный) аллергический ринит связан с сенсибилизацией к аллергенам домашней пыли, эпидермальным аллергенам или грибковым аллергенам.

Поллиноз (сенная лихорадка, сезонный аллергический ринит) связан с сенсибилизацией к аллергенам пыльцы ветроопыляемых растений.

Диагностика — определение.

Причинно-значимый аллерген — тот аллерген, который вызывает симптомы аллергии.

Элиминация аллергена — уменьшение контакта с причинно-значимым аллергеном.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г1–Г3. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведённые в клинических рекомендациях

APPENDIX G1–G3. Assessment scales, questionnaires and other assessment tools of the patient's condition given in the clinical guidelines

ПРИЛОЖЕНИЕ Г1. Визуальная аналоговая шкала с алгоритмом оптимизации фармакологического лечения аллергического ринита

APPENDIX G1. Visual analogue scale with an algorithm for optimizing the pharmacological treatment of allergic rhinitis

Название на русском языке: визуальная аналоговая шкала (ВАШ) с алгоритмом для оптимизации фармакологического лечения аллергического ринита.

Оригинальное название: Visual analog scale (VAS) and Step-up algorithm in untreated patients using the VAS.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy*. 2007;62(4):367–372. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01276.x [36]; Bousquet J, Schunemann HJ, Hellings PW, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):367–374.e2 [37]; Courbis AL, Murray RB, Arnavielhe S, et al. Electronic Clinical Decision Support System for allergic rhinitis management: MASK e-CDSS. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(12):1640–1653 [38].

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки;
- индекс;
- вопросник;
- другое (уточнить).

Назначение: инструмент для оценки выраженности симптомов аллергического ринита в процессе терапии.

Содержание (шаблон):

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) представляет собой горизонтальную градуированную линию длиной 10 см (рис. Г1), на которой пациент отмечает вертикальной чертой оценку влияния болезни (например, аллергического ринита) на своё самочувствие, выраженную в баллах от 0 до 100, где 0 — отсутствие жалоб и симптомов, а 100 — максимально выраженные проявления болезни. Далее расстояние до вертикальной черты измеряется в миллиметрах и выражается в баллах.

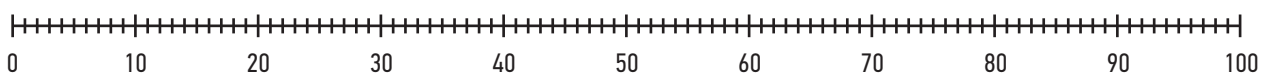


Рис. Г1. Визуальная аналоговая шкала.

Fig. G1. Visual analogue scale.

Ключ (интерпретация): результаты от 0 до 50 свидетельствуют о контролируемом течении АР, от 50 и выше — о неконтролируемом течении АР.

Пояснения: для выбора ступени терапии можно использовать результаты ВАШ согласно предложенному алгоритму (рис. Г2). Предложенный алгоритм предполагает пошаговое лечение и учитывает предпочтения пациентов в зависимости от результатов ВАШ (VAS). Если сохраняются глазные симптомы, предполагается добавление препаратов для лечения аллергического конъюнктивита.

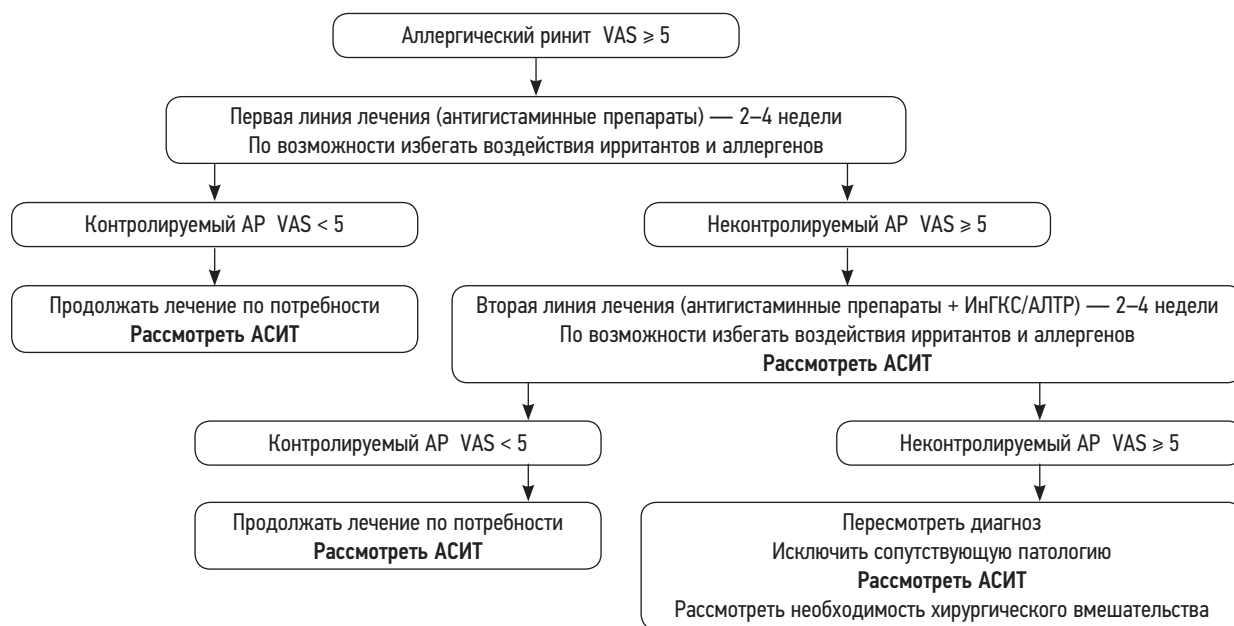


Рис. Г2. Пошаговый алгоритм терапии пациентов, получавших лечение ранее, с использованием визуальной аналоговой шкалы (подростки и взрослые) [18].

Fig. G2. Step-by-step algorithm for therapy of previously treated patients using a visual analogue scale (adolescents and adults) [18].

ПРИЛОЖЕНИЕ Г2. Критерии контроля аллергического ринита

APPENDIX G2. Criteria for control of allergic rhinitis

Название на русском языке: Критерии контроля аллергического ринита.

Оригинальное название: Practical assessment of rhinitis control.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474–494. DOI: 10.1111/all.12573 [40].

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки;
- индекс;
- вопросник;
- другое (уточнить): интегральная оценка с учётом субъективных и объективных параметров.

Назначение: оценка контроля над симптомами аллергического ринита.

Содержание (шаблон):

Критерии контроля ринита	Контролируемый
Симптомы	Нет симптомов (заложенность носа, ринорея, чихание, зуд, назальный затёк)
Качество жизни	Нет нарушений сна Нет нарушений дневной активности (учёба, работа, занятия в свободное время)
Объективные измерения	Нормальный тест «дыхание с закрытым ртом»*. Если доступны, объективные тесты для оценки нормальной назальной проходимости (передняя активная риноманометрия)

- Критерии оцениваются за последние четыре недели до консультации
- Следует учитывать наличие сопутствующих заболеваний (астма, синусит, синдром ночного апноэ), поскольку их обострения могут повлиять на контроль ринита
- Повышение потребности в препаратах скорой помощи указывает на утрату контроля
- Любое отклонение от этих критериев указывает на утрату контроля, и терапия step-up может быть рассмотрена
- Решение о терапии step-down следует принимать, оценивая клинически бессимптомный период времени (контроль симптомов ринита) в результате предшествующей терапии в течение последних 4 недель

Примечание. * Пациента просят закрыть рот и дышать исключительно через нос в течение 30 секунд.

Note: * The patient is asked to close his mouth and breathe exclusively through his nose for 30 seconds.

Ключ (интерпретация): любое отклонение от этих критериев указывает на утрату контроля, и терапия step-up может быть рассмотрена. Решение о терапии step-down следует принимать, оценивая клинически бессимптомный период времени (контроль симптомов ринита) в результате предшествующей терапии в течение последних 4 недель.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г3. Шкала оценки назальных симптомов с учётом потребности в медикаментах.

APPENDIX G3. Nasal symptoms rating scale based on the need for medications

Название на русском языке: Шкала оценки назальных симптомов ринита с учётом потребности в медикаментах.

Оригинальное название: Combined symptom and medication score (CSMS).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. Allergy 2014;69:854–867 [133].

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки;
- индекс;
- вопросник;
- другое (уточнить).

Назначение: оценка выраженности симптомов и потребности в медикаментах; может применяться на исходном этапе обращения и для оценки эффективности аллергенспецифической иммунотерапии.

Содержание (шаблон):

Укажите выраженность симптомов по 3-балльной шкале, где 0 — симптомы отсутствуют, 1 — лёгкие симптомы, 2 — симптомы средней силы, 3 — выраженные проявления.

№ п/п	Симптомы	День терапии / Дата													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	Чихание														
2	Водянистые выделения из носа														
3	Заложенность носа														
4	Зуд в полости носа														
	Суммарный балл назальных симптомов*														

Примечание. * Далее врач рассчитывает средний суммарный балл назальных симптомов за последние 7 дней (Total nasal symptom score, TNSS). Минимальное допустимое значение TNSS — 0 баллов — означает полное отсутствие симптомов, максимальное допустимое значение TNSS — 12 баллов.

Note: * Next, the doctor calculates the average total score of nasal symptoms for the last 7 days (Total nasal symptom score, TNSS). The minimum allowable value of TNSS — 0 points — means the complete absence of symptoms, the maximum allowable value of TNSS — 12 points.

Укажите все медикаменты, которые Вы принимали

№ п/п	Медикаменты	День терапии / Дата													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	Антигистаминные средства местного или системного действия														
2	Кортикостероиды (местного, назального применения — интраназальные глюкокортикостероиды)														

№ п/п	Медикаменты	День терапии / Дата													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
3	Глюкокортикоиды (системного действия) Потребность в медикаментах в баллах*														

Примечание. * Далее врач рассчитывает средний суммарный балл потребности в медикаментах за последние 7 дней (medical score, MS). При этом применение только антигистаминных средств местного или системного применения расценивается как 1 балл, потребность в применении кортикостероидов местного применения (интраназальных) расценивается как 2 балла, а потребность в глюкокортикоидах (системного действия) — как 3 балла. Баллы не суммируются, выставляется максимальный балл. Таким образом, минимальное допустимое значение MS равно нулю и означает отсутствие потребности в медикаментах, а максимально допустимое значение MS равно 3 и означает потребность в медикаментах третьей линии.

Note: * Next, the doctor calculates the average total score for the need for medicines for the last 7 days (medical score, MS). In this case, the use of only antihistamines of local or systemic use is regarded as 1 point, the need for the use of topical corticosteroids (intranasal) is regarded as 2 points, and the need for glucocorticoids (systemic action) — as 3 points. Points are not cumulative, the maximum is set score. Thus, the minimum acceptable value of MS is zero and means no need for medicines, and the maximum allowable MS value is 3, indicating the need for third-line drugs.

Ключ (интерпретация): далее врач рассчитывает скорректированный балл назальных симптомов с учётом потребности в медикаментах за последние 7 дней: TNSS+MS (минимальное допустимое значение равно 0 баллов и означает отсутствие симптомов и потребности в медикаментах, максимальное допустимое значение равно 15 баллам и означает максимальную выраженность симптомов ринита, несмотря на применение медикаментов третьей линии).

TNSS+MS= баллов.

Пояснения. Пациент заполняет данный дневник в период обострения (сезонное обострение и/или период активного контакта с причинно-значимым аллергеном) при первичном обострении и в следующий сезон, или через 6–12 месяцев после проведения АСИТ. По динамике параметров исходных и после АСИТ принимается решение об эффективности терапии, необходимости повторных курсов или возможности завершения терапии.

Explanation: Next, the doctor calculates the average total score of the need for medicines for the last 7 days (medical score, MS). At the same time, the use of only local or systemic antihistamines is regarded as 1 point, the need for topical corticosteroids (intranasal) is regarded as 2 points, and the need for glucocorticoids (systemic action) is regarded as 3 points. The points are not summed up, the maximum score is set. Thus, the minimum allowable MS value is zero and means no need for medicines, and the maximum allowable MS value is 3 and means the need for third-line medicines.

ОБ АВТОРАХ

* Павлова Ксения Сергеевна, к.м.н.;
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>;
eLibrary SPIN: 7593-0838; e-mail: ksenimedical@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

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

Дайхес Николай Аркадьевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5636-5082>;
eLibrary SPIN: 6943-2426; e-mail: admin@otolar.ru

AUTHORS' INFO

* Ksenia S. Pavlova, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>;
eLibrary SPIN: 7593-0838; e-mail: ksenimedical@gmail.com

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

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

Nikolay A. Daihes, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5636-5082>;
eLibrary SPIN: 6943-2426; e-mail: admin@otolar.ru

Жестков Александр Викторович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>;
eLibrary SPIN: 2765-9617; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

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

Карнеева Ольга Витальевна, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5721-1699>;
eLibrary SPIN: 5461-1031; e-mail: olya.karneeva@yandex.ru

Карпова Елена Петровна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4062-8957>;
eLibrary SPIN: 1089-0533; e-mail: edoctor@mail.ru

Ким Ирина Анатольевна, д.м.н.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1078-6388>;
eLibrary SPIN: 7493-1032; e-mail: irinakim_s@mail.ru

Крюков Андрей Иванович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0149-0676>;
eLibrary SPIN: 9393-8753; e-mail: lorcentr@mtu-net.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

Мешкова Раиса Яковлевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-7806-9484>;
eLibrary SPIN: 8937-1230; e-mail: Meshkova.raisa@yandex.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

Ненасева Наталья Михайловна, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: 1444031@gmail.com

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

Носуля Евгений Владимирович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3897-8384>;
eLibrary SPIN 8054-9615; e-mail: Nosulya@bk.ru

Пампура Александр Николаевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>;
eLibrary SPIN: 9722-7961; e-mail: apamputa1@mail.ru

Свиштушкин Валерий Михайлович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>;
eLibrary SPIN 9040-5720; e-mail: svvm3@yandex.ru

Селимзянова Лилия Робертовна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>;
eLibrary SPIN: 5508-1689; e-mail: lilysir@mail.ru

Хайтов Муса Рахимович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>;
eLibrary SPIN: 3199-9803; e-mail: mr.khaitov@nrcki.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@nrcki.ru

Alexander V. Zhestkov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>;
eLibrary SPIN: 2765-9617; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Natalya I. Ilina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru

Olga V. Karneeva, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5721-1699>;
eLibrary SPIN: 5461-1031; e-mail: olya.karneeva@yandex.ru

Elena P. Karpova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4062-8957>;
eLibrary SPIN: 1089-0533; e-mail: edoctor@mail.ru

Irina A. Kim, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1078-6388>;
eLibrary SPIN: 7493-1032; e-mail: irinakim_s@mail.ru

Andrey I. Kryukov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0149-0676>;
eLibrary SPIN: 9393-8753; e-mail: lorcentr@mtu-net.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

Raisa Y. Meshkova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-7806-9484>;
eLibrary SPIN: 8937-1230; e-mail: Meshkova.raisa@yandex.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

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

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

Evgeny V. Nosulya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3897-8384>;
eLibrary SPIN 8054-9615; e-mail: Nosulya@bk.ru

Alexander N. Pampura, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>;
eLibrary SPIN: 9722-7961; e-mail: apamputa1@mail.ru

Valery M. Svistushkin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>;
eLibrary SPIN 9040-5720; e-mail: svvm3@yandex.ru

Liliya R. Selimzyanova, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>;
eLibrary SPIN: 5508-1689; e-mail: lilysir@mail.ru

Musa R. Khaitov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>;
eLibrary SPIN: 3199-9803; e-mail: mr.khaitov@nrcki.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@nrcki.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1523>

Анализ изменений в новой редакции европейских клинических рекомендаций по крапивнице пересмотра 2020 года

И.В. Данилычева, А.Е. Шульженко

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

АННОТАЦИЯ

Текущие европейские клинические рекомендации по лечению крапивницы созданы по инициативе секции дерматологии Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, Европейского консорциума по изучению аллергических заболеваний и бронхиальной астмы, сети центров компетенции и передового опыта по диагностике и ведению крапивницы и ангиоотёка, Европейского дерматологического форума, Азиатско-Тихоокеанской ассоциации аллергии, астмы и клинической иммунологии. Данные клинические рекомендации были приняты Европейским союзом медицинских специалистов. Цель руководства — дать определение и классификацию крапивницы, причин, провоцирующих факторов, сопутствующих заболеваний, бремени заболевания для пациентов и общества, а также представить последние достижения в диагностике и лечении пациентов с хронической крапивницей.

В статье проведён анализ изменений в новой редакции европейских клинических рекомендаций по крапивнице пересмотра 2020 года. Изменения касаются расширения целей диагностического обследования пациентов, увеличения объёма обязательного обследования. Повышен уровень убедительности рекомендаций по оценке активности и контролю хронической спонтанной крапивницы, влияния болезни на качество жизни пациентов. Лечение, адекватное уровню контроля заболевания, должно изменяться в соответствии с принципом «оценить-действовать-скорректировать». В новой редакции изменена схема ступенчатого подхода к лечению крапивницы: первая линия объединена со второй. Существенным изменением стали рекомендации увеличения дозы омализумаба до 600 мг и уменьшения интервала до 2 нед у пациентов с недостаточным эффектом.

Цель создания клинических рекомендаций в целом — обеспечение информационной поддержки принятия врачом решений, способствующих повышению качества оказания медицинской помощи пациенту с тем или иным заболеванием / состоянием / синдромом с учётом новейших клинических данных и принципов доказательной медицины.

Ключевые слова: клинические рекомендации; крапивница; хроническая спонтанная крапивница; H₁-антигистаминные препараты 2-го поколения; омализумаб; UCT; UAS7.

Как цитировать

Данилычева И.В., Шульженко А.Е. Анализ изменений в новой редакции европейских клинических рекомендаций по крапивнице пересмотра 2020 года // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 1. С. 142–151. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1523>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1523>

Analysis of changes in the new edition of the European Clinical Guidelines on urticaria 2020 revision

Inna V. Danilycheva, Andrey E. Shulzhenko

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

ABSTRACT

The current European Clinical Guidelines on urticaria have been initiated by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Dermatology Section of the EAACI, Global Allergy and Asthma European Network, Urticaria and Angioedema Centers of Reference and Excellence, European Dermatology Forum (EuroGuiDerm), Asia Pacific Association of Allergy, and Asthma and Clinical immunology (Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology). These guidelines have been adopted by the European Union of Medical Specialists. The purpose of the manual is to define and categorize urticaria (with the focus on chronic urticaria), causes, triggers, comorbidities, and burden on patients and society to present the latest advances in the diagnosis and management of patients with chronic urticaria.

This study analyzes the changes in the new edition of the European Clinical Guidelines on urticaria 2020 revision. The changes relate to expanding the goals of the diagnostic examination of patients and quantity of mandatory examinations. The level of persuasiveness of recommendations for assessing the activity and control of chronic spontaneous urticaria and the impact of the disease on the quality of life of patients has been increased. Treatment should correspond to the level of control of the disease and change according to the principle “assess–act–adjust.” In the new edition, the scheme of the stepwise approach to the treatment of urticaria has been changed: the first line is combined with the second. A significant change is the recommendation to increase the dose of omalizumab to 600 mg and reduce the interval to 2 weeks in patients with insufficient response.

The purpose of creating clinical guidelines is to provide information support for physicians to make decisions that improve the quality of medical care for the patient with a particular disease/condition/syndrome, taking into account the latest clinical data and principles of evidence-based medicine.

Keywords: clinical guideline; urticaria; chronic urticaria; second-generation H₁ antihistamines; omalizumab; UCT; UAS7.

To cite this article

Danilycheva IV, Shulzhenko AE. Analysis of changes in the new edition of the European Clinical Guidelines on urticaria 2020 revision. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(1):142–151. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1523>

Received: 15.02.2022

Accepted: 21.02.2022

Published: 11.03.2022

ВВЕДЕНИЕ

Согласно информационному разъяснению Федерального государственного бюджетного учреждения «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ЦЭКМПП» Минздрава России), клинические рекомендации (КР) — документы, содержащие основанную на научных доказательствах структурированную информацию по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, в том числе протоколы ведения (протоколы лечения) пациента, варианты медицинского вмешательства и описание последовательности действий медицинского работника с учётом течения заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний, иных факторов, влияющих на результаты оказания медицинской помощи (ФЗ РФ № 323-ФЗ¹, статья 2). Целью создания КР является обеспечение информационной поддержки принятия врачом решений, способствующих повышению качества оказания медицинской помощи пациенту с тем или иным заболеванием / состоянием / синдромом с учётом новейших клинических данных и принципов доказательной медицины. Профессиональные некоммерческие организации, создающие отечественные клинические рекомендации, учитывают особенности российского здравоохранения и в то же время опираются на международный опыт анализа имеющейся базы данных по диагностике, лечению, ведению конкретных заболеваний / состояний / синдромов.

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ ЕВРОПЕЙСКИХ СОГЛАСИТЕЛЬНЫХ ДОКУМЕНТОВ ПО ВЕДЕНИЮ КРАПИВНИЦЫ

Европейские согласительные документы по ведению крапивницы имеют непродолжительную, но насыщенную событиями историю их создания. Первый документ стал результатом панельной дискуссии на симпозиуме «Крапивница-2000» [1]. Резюме дискуссии изложено на неполных четырёх страницах и касается лечения крапивницы. В тексте отсутствуют ссылки как на уровни достоверности доказательств и убедительности рекомендаций, так и на методологические подходы к созданию клинических рекомендаций. В документе был предложен унифицированный подход к ведению пациента с крапивницей, с другой стороны, содержались рекомендации индивидуального отношения к каждому пациенту в зависимости от варианта течения заболевания, коморбидности, эффективности стандартной терапии

¹ Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями). Режим доступа: <https://base.garant.ru/12191967/>. Дата обращения: 15.02.2022.



Рис. 1. Международная согласительная конференция по крапивнице (2020).

Fig. 1. International Consensus Conference on Urticaria (2020).

или её недостаточной эффективности/неэффективности. В создании документа приняли участие специалисты из 15 стран. Документ опубликован в 2001 году в журнале *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* [1].

Последующие панельные дискуссии, начиная с 2004 года, проводились каждые четыре года на международных согласительных встречах по крапивнице. Число участников дискуссии и рабочей группы постоянно увеличивается. Так, в панельной дискуссии 3 декабря 2020 года приняли участие делегаты более 30 стран — 64 представителя 50 национальных и международных сообществ. Обсуждение проводилось в гибридном формате — в Берлине (Германия) и онлайн.

Текущие европейские КР созданы по инициативе секции дерматологии Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (The European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), Европейского консорциума по изучению аллергических заболеваний и бронхиальной астмы (The Global Allergy and Asthma European Network, GA²LEN), центром компетенции и передового опыта по ведению крапивницы и ангиоотёка (Urticaria and Angioedema Centers of Reference and Excellence, UCAREs and ACAREs), Европейского дерматологического форума (The European Dermatology Forum, EDF; EuroGuiDerm), Азиатско-Тихоокеанской ассоциации аллергии, астмы и клинической иммунологии (Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology, APAACI) [2] (рис. 1). Руководство было принято Европейским союзом медицинских специалистов (The Union of European Medical Specialists, UEMS). Цель руководства — дать определение и классификацию крапивницы, причин, провоцирующих факторов, сопутствующих заболеваний, бремени для пациентов и общества. Кроме того, документ содержит детальные рекомендации по диагностике и лечению распространённых подтипов хронической крапивницы (хронической спонтанной и хронической индуцированной крапивницы).

СИСТЕМА КЛАССИФИКАЦИИ, ОЦЕНКИ, РАЗРАБОТКИ И ЭКСПЕРТИЗЫ РЕКОМЕНДАЦИЙ GRADE

Все согласительные документы по крапивнице, начиная с 2006 года, публикуются в официальном печатном издании EAACI — журнале *Allergy*. Каждый следующий документ является пересмотром и обновлением предыдущего и базируется на принципах доказательной медицины и системе классификации и оценки качества рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) [2]. Система GRADE применима для написания систематических обзоров и рекомендаций, решения многих клинических вопросов, таких как диагностика, скрининг, профилактика и терапевтическое лечение [3]. Это одна из многочисленных систем оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций.

Особенностью GRADE является классификация исходов лечения по степени их значимости для пациентов. Уровень достоверности доказательств по этой системе может быть высоким, средним, низким и очень низким. Доказательства, основанные на результатах рандомизированных клинических исследований, считаются отнесёнными к высокому уровню достоверности, основанные на результатах обсервационных исследований — к низкому уровню достоверности. Признано существование факторов, снижающих достоверность доказательств (риск возникновения систематических ошибок; несогласованность результатов между исследованиями; косвенность доказательств; неточность определения размера эффекта; публикационное смещение). Признаны также факторы, повышающие достоверность доказательств (существенный размер эффекта; дозозависимый эффект; неучтённые вмешивающиеся факторы, исключение которых уменьшило бы размер найденного эффекта).

Уровень убедительности рекомендаций в системе GRADE отражает степень уверенности в преобладании благоприятных эффектов вмешательства над нежелательными [3]. Уровень убедительности рекомендаций в системе GRADE может описываться как сильная рекомендация и рекомендация слабой силы/условная. Сильная рекомендация означает полную уверенность в преобладании ожидаемой пользы от рассматриваемого вмешательства над его нежелательными последствиями. Слабая/условная рекомендация появляется в случае меньшей уверенности экспертной группы в преобладании преимуществ перед недостатками вмешательства. При присвоении уровня убедительности рекомендаций учитываются четыре основных фактора: достоверность доказательств; баланс между положительными эффектами и нежелательными явлениями; ценности и предпочтения пациентов; стоимость лечения [3].

Система GRADE впервые была применена в 2013 году при пересмотре и обновлении европейских клинических рекомендаций по крапивнице [4] и продолжает использоваться в процессе создания следующих версий документа.

ПОДГОТОВКА И ПРОВЕДЕНИЕ ШЕСТОГО МЕЖДУНАРОДНОГО СОГЛАСИТЕЛЬНОГО СОВЕЩАНИЯ «КРАПИВНИЦА 2020»

Шестому международному согласительному совещанию экспертов по обновлению и пересмотру клинических рекомендаций по диагностике и лечению крапивницы в 2020 году предшествовала подготовка проекта клинических рекомендаций. Были проведены два тура предварительного голосования с помощью онлайн-опроса: по вопросам диагностики и классификации и по ведению пациентов. Результаты были переданы экспертной комиссии и стали доступны участникам согласительной конференции. Систематический поиск рандомизированных контролируемых исследований и клинических контролируемых исследований был проведён в трёх базах данных до 15 мая 2020 года. В результате поиска было выявлено 2053 источника. Два независимых рецензента оценили результаты литературного поиска и отобрали подходящие данные. После тщательной проверки осталось 144 источника, из них полностью соответствовал требованиям 21 [2].

В первой части согласительного документа представлены стандартизированные формулировки и символы для рекомендаций. Так, например, сильная или настоятельная рекомендация для применения вмешательства формулируется как «Мы рекомендуем...» и обозначается символом «↑↑» на тёмно-зелёном фоне. К этой рекомендации даётся пояснение в пользу выбора конкретного вмешательства (таблица) [2].

В процессе голосования экспертов в рамках согласительного совещания по выдвинутым вопросам допускались два возможных варианта ответа: «да» и «нет». Полное согласие достигалось, если ответ «да» давали 90% и более участников, согласие — 75–89%. В случае если отвечали «да» 50–74% участников голосования, проводилось дополнительное обсуждение, повторное голосование, и в случае отсутствия согласия судьба рекомендации решалась большинством голосов.

Сила консенсуса описывается тремя вариантами: сильный консенсус (согласие ≥90% участников); консенсус (согласие 70–89% участников); согласие большинства (согласие 51–69% участников) [2].

ЦЕЛИ ДИАГНОСТИКИ КРАПИВНИЦЫ

В согласительном документе по крапивнице пересмотра 2020 года остались без изменений определение крапивницы, ангиоотёков, классификация хронической крапивницы, классификация крапивницы по длительности.

Изменения коснулись целей диагностики крапивницы. В предыдущей версии клинических рекомендаций диагностическое обследование у пациентов с хронической

Таблица. Стандартизированные формулировки и символы для рекомендаций [2]**Table.** Standardized wording and symbols for guidelines [2]

Обоснованность рекомендации	Формулировка	Символ	Пояснение
Настоятельная рекомендация к использованию вмешательства	«Мы рекомендуем...»	↑ ↑	Мы полагаем, что все или почти все информированные лица сделали бы выбор в пользу использования этого вмешательства. Клиницистам не придётся тратить много времени на процесс принятия решения, и вместо этого они могут посвятить это время преодолению барьеров на пути к выполнению и соблюдению режима лечения. В большинстве клинических ситуаций эту рекомендацию можно принять в качестве основной
Слабая рекомендация к использованию вмешательства	«Мы предлагаем...»	↑	Мы считаем, что наиболее информированные люди сделали бы выбор в пользу использования этого вмешательства, но значительное количество не сделали бы. Клиницисты и другие медицинские работники должны будут уделять больше времени совместному принятию решений. Принятие решения требует привлечения множества заинтересованных сторон и серьёзного обсуждения
Нет рекомендации с уважением к вмешательству	«Мы не можем сделать рекомендацию с уважением к...»	0	В настоящее время рекомендации в пользу или против использования этого вмешательства не может быть сделано из-за определённых обстоятельств (например, неясные или несбалансированные соотношения польза-риск, отсутствие данных)
Слабая рекомендация против использования вмешательства	«Мы предлагаем против...»	↓	Мы считаем, что наиболее информированные люди сделали бы выбор против использования этого вмешательства, но оставшееся большинство не сделает этого выбора
Настоятельная рекомендация против использования вмешательства	«Мы рекомендуем против...»	↓ ↓	Мы считаем, что все или почти все информированные люди сделают выбор против использования этого вмешательства. Эта рекомендация должна быть принята в качестве руководства в большинстве клинических ситуаций

спонтанной крапивницей (ХСК) преследовало три основные цели:

- 1) исключение дифференциальных диагнозов;
- 2) оценку активности заболевания, его контроля;
- 3) выявление триггеров обострения и любых возможных причин.

В настоящем руководстве описаны уже семь целей:

- 1) постановка диагноза и исключение дифференциальных диагнозов;
- 2) поиск причин болезни;
- 3) выявление условий, изменяющих активность заболевания;
- 4) выявление сопутствующих заболеваний;
- 5) выявление последствий ХСК;
- 6) поиск предикторов течения болезни и ответа на терапию;
- 7) мониторинг активности ХСК, её контроля и влияния на качество жизни пациента.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика у пациентов с крапивницей и/или ангиоотёками, сохраняющимися более 6 нед, проводится с приобретёнными и наследственными аутоиммунными заболеваниями, уртикарным васкулитом,

индуцированной крапивницей, наследственными ангиоотёками, связанными с дефицитом или нарушением функции C1-компонента комплемента, с нормальным уровнем C1-компонента комплемента, обусловленным мутацией фактора 12 (FXII), ангиопозтина 1 (ANGPT1), плазминогена (PLG), кининогена (KNG1), миоферлина (MYOF), гепарансульфат-глюкозамина 3-O-сульфотрансферазы 6 (HS3ST6) или неизвестной мутацией. Необходимо помнить об ангиоотёках вследствие приёма ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II типа 1 (сартанов), ингибиторов дипептидилпептидазы IV (глиптины) и неприлизина; приобретённых ангиоотёках, не связанных ни с медиаторами тучных клеток, ни обусловленных высвобождением брадикинина. Исключение вышеперечисленных состояний позволяет сформулировать диагноз хронической спонтанной крапивницы. Расширенное исследование проводится на основании данных анамнеза, физикального обследования и результатов основных лабораторных исследований (общеклинический анализ крови и СРБ и/или СОЭ) [2].

Выявление причин основано на имеющихся данных о причинах крапивницы, связанных с аутоиммунной реакцией I типа (аутоаллергической ХСК с образованием IgE-аутоантител к собственным антигенам) и аутоиммунной реакцией IIb типа; с аутоантителами, активирующими тучные

клетки. Сохраняется большая группа пациентов с ХСК без выявления причины активации тучной клетки. Сбор анамнеза и обследование могут указать на возможную причину крапивницы. Так, например, уровень С-реактивного белка (СРБ) чаще повышен, а уровни эозинофилов и базофилов чаще снижены у пациентов с аутоиммунной реакцией IIb типа. Кроме того, у этих пациентов наблюдается низкий или очень низкий уровень общего IgE и повышенный уровень анти-ТПО (тиреопероксидаза) IgG, а также высокое отношение IgG-анти-ТПО к общему IgE, что в настоящее время является лучшим маркером аутоиммунной крапивницы IIb типа [5]. Другие выявленные состояния и заболевания (заболевание щитовидной железы, инфекции, воспалительные процессы, продукты питания и лекарства) могут быть как причиной, так и поддерживающим фактором.

Выявление условий, изменяющих активность болезни, таких как приём некоторых лекарств и продуктов питания, стресс и инфекции, могут помочь врачам и пациентам понять, а иногда и изменить течение ХСК. Лекарства, такие как нестероидные противовоспалительные препараты, могут спровоцировать обострение ХСК. Именно поэтому необходимо задавать вопрос о приёме этих препаратов и помнить, что парацетамол и/или ингибиторы циклооксигеназы-2 являются более безопасными препаратами для пациентов. Продукты питания могут спровоцировать обострение ХСК, поэтому диеты с низким содержанием гистамина и псевдоаллергенов могут предлагаться в качестве дополнительной диагностической опции на срок до 3–4 недель, а также с лечебной целью на период обострения. У 1/3 пациентов нельзя исключить стресс как фактор, усугубляющий течение заболевания.

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у пациентов с ХСК являются различные формы индуцированной крапивницы, аутоиммунные заболевания, аллергия. Распространёнными последствиями ХСК являются депрессия, тревога, половая дисфункция и нарушение сна. Такие состояния и заболевания — основание для направления к специалисту, проведения дополнительного анкетирования и провокационных тестов.

Оценка предикторов течения заболевания и ответа на лечение в настоящее время только входит в клиническую практику ведения пациентов с ХСК и связана с оценкой клинических и лабораторных маркеров. Так, известно, что сопутствующая индуцированная крапивница, повышенный уровень СРБ и/или наличие ангиоотёка указывают на большую продолжительность ХСК и недостаточный/отсутствующий ответ на лечение H₁-антигистаминными препаратами.

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ И КОНТРОЛЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЫ

В новых клинических рекомендациях много внимания уделено оценке активности и контроля ХСК, оценке

влияния болезни на качество жизни пациентов. В связи с этим рекомендация к проведению регулярной оценки этих показателей с помощью специализированных опросников является сильной, став более доказательной, нежели в предыдущей редакции. Оценка активности и контроля заболевания должна проводиться на первом и последующих визитах пациента к врачу с помощью валидированных опросников: оценка активности крапивницы (UAS), оценка активности крапивницы за 7 дней (UAS7), оценка активности ангиоотёков (AAS), опросник по качеству жизни пациентов с хронической крапивницей (CU-Q2oL), опросник по качеству жизни пациентов с ангиоотёком (AE-QoL), тест по контролю крапивницы (UCT), тест по контролю ангиоотёка (AECT). UAS7 представляет собой простую и удобную шкалу, основанную на совокупной бальной оценке основных симптомов крапивницы (количество волдырей и интенсивность зуда) самим пациентом. Использование UAS7 облегчает сравнение результатов исследований из разных центров. У пациентов с крапивницей и ангиоотёком следует использовать опросники как для крапивницы, так и для ангиоотёка.

Для оценки контроля ХСК с/без ангиоотёков следует использовать тест контроля крапивницы (UCT). Валидирован тест контроля ангиоотёка (AECT), который можно использовать у пациентов с ангиоотёком с/без волдырей. Кроме того, существуют тесты контроля разных видов крапивницы (индуцированные формы). Тест контроля крапивницы (UCT) прост для использования в клинической практике, позволяет оценить состояние пациента ретроспективно за 4 недели и выявить не контролируемых и полностью контролируемых пациентов на основании их ответов на 4 вопроса. Вышеуказанные опросники помогают в принятии аргументированных и своевременных клинических решений по изменению лечебной тактики. В отдельном разделе международных клинических рекомендаций EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI по определению, классификации, диагностике и ведению крапивницы размещены рекомендации по оценке, проведению мониторинга активности ХСК, использованию опросников по оценке активности крапивницы (UAS7) и/или ангиоотёка (AAS), опросников по качеству жизни пациентов с ХСК и ангиоотёком (CU-Q2oL, AE-QoL), по оценке и мониторингу контроля заболевания (UCT и AECT). Все четыре рекомендации являются сильными, поддержаны ≥90% участников консенсусной конференции.

ВЕДЕНИЕ КРАПИВНИЦЫ

Ведение крапивницы осуществляется в соответствии с тремя основополагающими принципами:

1. Цель лечения: лечить болезнь до тех пор, пока она не исчезнет, и насколько возможно эффективно и безопасно достичь стойкого показателя UAS7=0, полного контроля болезни и нормализации качества жизни.
2. Терапевтический подход к хронической крапивнице должен включать [4]:

- а) поиск и по возможности устранение лежащих в основе заболевания причин, что приведёт к ремиссии болезни;
- б) устранение провоцирующих факторов, снижение активности заболевания;
- в) индукцию толерантности, снижение активности заболевания;
- г) использование фармакологического лечения для предотвращения высвобождения медиаторов тучных клеток и/или эффектов медиаторов тучных клеток, снижение активности заболевания.

3. Лечение должно соответствовать уровню контроля заболевания и изменяться по принципу «оценить-действовать-скорректировать» (рис. 2).

Для объективной оценки уровня контроля хронической крапивницы у пациента и принятия решения о тактике терапии рекомендовано ориентироваться на показатель опросника УСТ (рис. 3).

В международных клинических рекомендациях EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI по определению, классификации, диагностике и ведению крапивницы пересмотра 2020 года изменена схема ступенчатого подхода к лечению крапивницы: первая линия объединена со второй и предполагается приём H₁-антигистаминных препаратов 2-го поколения в стандартной дозе, а при неэффективности терапии — увеличение дозы до 4-кратной. Эти рекомендации относятся к лечению как острой, так и хронической крапивницы. При применении H₁-антигистаминных препаратов 2-го поколения врачу необходимо ориентироваться на 2–4-недельный период назначения препарата для оценки эффективности терапии; в случае неэффективности пациентам с хронической крапивницей рекомендуется добавление омализумаба. Со второго этапа лечение проводится под контролем специалистов. В случае недостаточного контроля ХСК на второй линии терапии в течение 6 мес

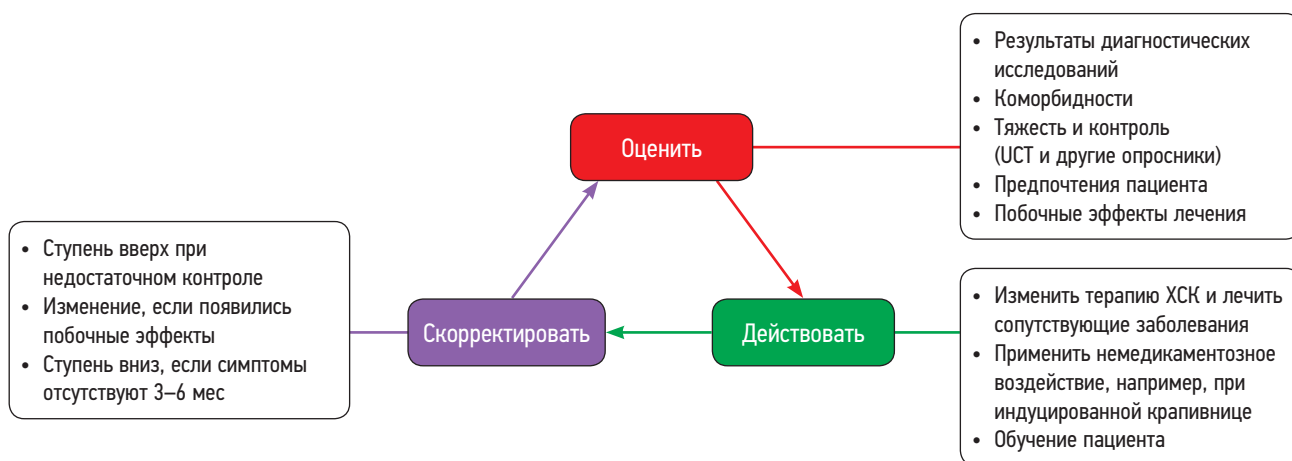


Рис. 2. Лечение хронической крапивницы: «оценить-действовать-скорректировать» [2].

Fig. 2. Treatment of chronic urticaria: "assess-act-adjust" [2].

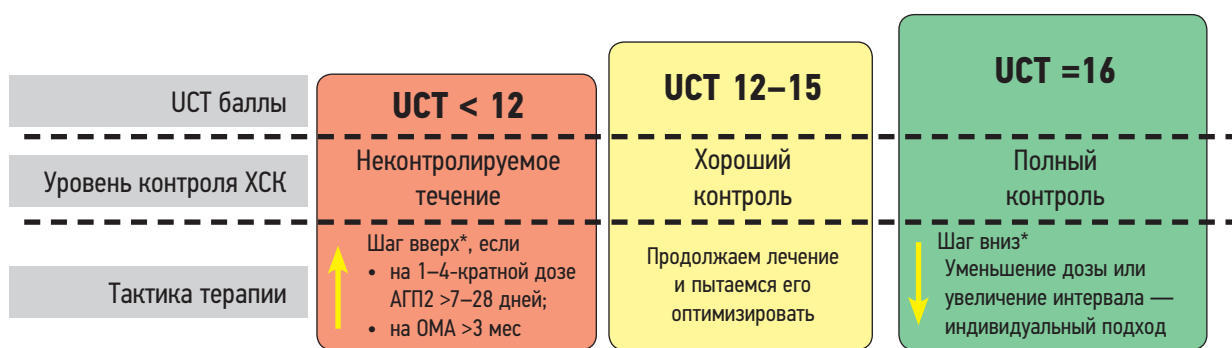


Рис. 3. Хроническая крапивница: терапия и уровень контроля [2].

Примечание. * Для хронической индуцированной крапивницы индивидуальные решения основаны на предполагаемом воздействии триггера (например, холодовая крапивница зимой). ОМА — омализумаб; H₁-АГП2 — антигистаминный препарат 2-го поколения; УСТ (urticaria control test) — тест контроля крапивницы.

Fig. 3. Chronic urticaria: therapy and level of control [2].

Note. * For chronic induced urticaria individual decisions are based on estimated trigger exposure (e.g. cold-urticaria in winter). OMA — omalizumab; H₁-АГП2 — 2nd generation H₁-antihistamine; UCT — Urticaria Control Test.

или ранее, если симптомы непереносимы, рассматривается добавление циклоспорина в дозе 3,5–5 мг/кг в день к H_1 -антигистаминным препаратам 2-го поколения. Эта терапия не может рассматриваться в качестве стандартной в связи с большим количеством побочных эффектов и показана только тем пациентам с хронической крапивницей, у кого отмечено отсутствие эффекта комбинированной терапии H_1 -антигистаминными средствами 2-го поколения и омализумаба. Необходимо отметить, что циклоспорин имеет лучший профиль риск/польза в сравнении с длительным применением глюкокортикостероидов (ГКС). Короткий курс (до 10 дней) системных или пероральных ГКС может быть назначен в случае острой крапивницы или тяжёлого обострения ХСК в дозах от 20 до 50 мг/сут по преднизолону (рис. 4) [2].

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ

Омализумаб

В разделе, посвящённом омализумабу, представлена информация о доказанной высокой эффективности и безопасности препарата у пациентов с ХСК, а также эффективности препарата у пациентов с разными формами индуцированной крапивницы; положительному влиянию на предупреждение развития ангиоотёков; значительному улучшению качества жизни пациентов

на фоне терапии; эффективности повторного лечения после рецидива заболевания. Рекомендуемая доза — 300 мг каждые 4 недели. Дозирование не зависит от уровня общего сывороточного IgE и массы тела. Существенным изменением в обновлённом документе стала рекомендация по увеличению дозы омализумаба до 600 мг и уменьшению интервала до 2 нед у пациентов с недостаточным эффектом. Необходимо предупредить пациентов о проведении лечения вне показаний в этих случаях, решение о назначении должно приниматься врачебной комиссией. Подчёркнуто, что омализумаб — единственный одобренный препарат для лечения ХСК у пациентов, не получающих клинической пользы при применении H_1 -антигистаминных препаратов 2-го поколения [2].

Раздел руководства, касающийся лечения особых популяций (дети, беременные, кормящие), претерпел ряд изменений. Неустанно повторяется тезис о необходимости назначения H_1 -антигистаминных препаратов 2-го поколения у детей с хронической крапивницей в связи с более высоким профилем безопасности по сравнению с профилем безопасности H_1 -антигистаминных препаратов 1-го поколения. При назначении этих лекарственных средств надо учитывать минимальный лицензированный возраст и доступность сиропа и быстро растворяющихся форм в разных странах. Увеличение дозы H_1 -антигистаминных средств у детей с ХСК должно проводиться осторожно, а применение ГКС — очень редко [2].

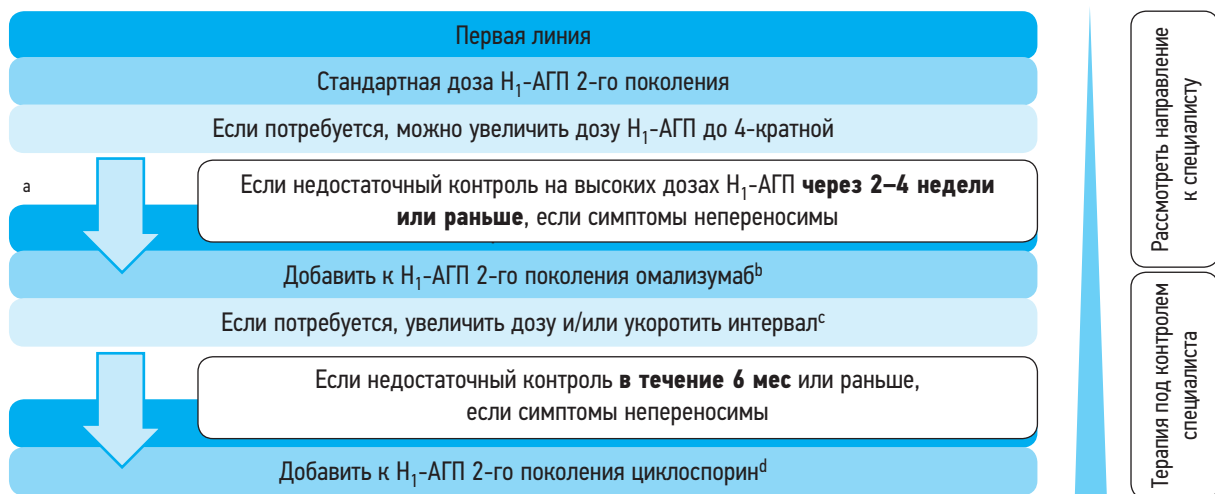


Рис. 4. Рекомендуемый алгоритм терапии крапивницы [2].

Примечание. Короткий курс системных глюкокортикостероидов может быть назначен в случае тяжёлого обострения хронической крапивницы. ^a — вторая и третья линии терапии относятся только к хронической крапивнице; ^b — омализумаб в дозе 300 мг/каждые 4 нед; ^c — омализумаб до 600 мг/каждые 2 нед; ^d — циклоспорин до 5 мг/кг массы тела.

Fig. 4. Recommended treatment algorithm for urticaria [2].

Note: A short course of glucocorticosteroids may be considered in the case of severe exacerbation. ^a — Second line and third line treatment apply only for CU; ^b — Omalizumab 300 mg every 4 weeks; ^c — Omalizumab up to 600 mg every 2 weeks; ^d — Cyclosporin up to 5mg/kg body weight.

Беременные и кормящие женщины должны лечиться по общим принципам возможного исключения системных лекарственных средств, особенно в первом триместре. С другой стороны, такие женщины имеют право на лучшее лечение. Необходимо отметить, что влияние повышенных доз H_1 -антигистаминных препаратов при крапивнице у беременных женщин не изучено, но и пока не получено данных о негативном влиянии этих препаратов у данной категории пациенток. По-прежнему наиболее предпочтительными лекарственными средствами являются лоратадин с возможной экстраполяцией на дезлоратадин и цетиризин с возможной экстраполяцией на левоцетиризин [2]. Все антигистаминные препараты выделяются с грудным молоком, поэтому не надо забывать о возможном седативном эффекте H_1 -антигистаминных препаратов 1-го поколения. Увеличение дозы H_1 -антигистаминных препаратов 2-го поколения может быть осторожно проведено при необходимости. При выборе препарата надо обращать внимание на детали, например «печёночный» метаболизм лоратадина, тогда как для дезлоратадина это неактуально.

Применение омализумаба во время беременности может рассматриваться в качестве безопасного терапевтического подхода. В доклинических исследованиях не наблюдалось никаких признаков тератогенности или эмбриотоксичности в группе омализумаба. Однако данные об использовании у беременных пациенток с ХСК ограничены. Сообщалось о 10 пациентках, получавших омализумаб в течение 12 беременностей. Все показали полный контроль симптомов от начала лечения омализумабом; о каких-либо побочных эффектах не сообщалось. Все женщины, получавшие омализумаб, родили здоровых детей. В период лактации не наблюдалось никаких отклонений от нормы, хотя только 5 из 12 детей находились на грудном вскармливании² [6].

Циклоспорин

Циклоспорин не является тератогенным, но эмбриотоксичен на животных моделях и связан с недоношенностью и низкой массой тела при рождении у младенцев.

Альтернативная терапия

Альтернативная терапия хронической крапивницы вынесена отдельным списком. Указанные в этом списке препараты характеризуются низким уровнем убедительности доказательств, некоторые препараты признаны неэффективными в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (транексамовая кислота и кромогликат натрия для лечения ХСК; нифедипин для лечения дермографической крапивницы; колхицин и индометацин

для лечения замедленной от давления крапивницы). Вместе с тем пилотные исследования пациентов с повышенным уровнем D-димера показали эффективность гепарина и транексамовой кислоты. Невозможно рекомендовать эти препараты для стандартной терапии, но стоит рассматривать их применение в отдельных случаях [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, текущие Европейские клинические рекомендации (The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria) являются квинтэссенцией современных знаний о крапивнице и могут служить инструментом эффективной диагностики и лечения пациентов с крапивницей. Учитывая согласительный характер европейских клинических рекомендаций, обеспеченный работой интернационального коллектива с участием российских авторов, можно ожидать соблюдение принципа согласованности позиций и решений при создании новых российских клинических рекомендаций по крапивнице.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. И.В. Данилычева получала гонорары за лекции от ООО «Новартис Фарма»; А.Е. Шульженко не имеет конфликта интересов.

Вклад авторов. И.В. Данилычева — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание и редактирование текста статьи; А.Е. Шульженко — обзор литературы, написание и 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).

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. I.V. Danilycheva received lecture fees from Novartis Pharma LLC; A.E. Shulzhenko has no competing interests.

Authors' contribution. I.V. Danilycheva — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; A.E. Shulzhenko — literature review, text writing and 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.

² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксолар® (ЛП-004376 от 17.07.2017, изменение № 6 от 21.05.2021). Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. Дата обращения: 15.02.2022.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zuberbier T., Greaves M.W., Juhlin L., et al. Management of urticaria: a consensus report // *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2001. Vol. 6, N 2. P. 128–131. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.00023.x
2. Zuberbier T., Latiff A.H., Abuzakouk M., et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticarial // *Allergy.* 2022. Vol. 77, N 3. P. 734–766. doi: 10.1111/all.15090
3. Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А., и др. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации // *Медицинские технологии: оценка и выбор.* 2012. № 4. С. 10–24.
4. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update // *Allergy.* 2014. Vol. 69, N 7. P. 868–887. doi: 10.1111/all.12313
5. Kolkhir P., Kovalkova E., Chernov A., et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria detection with IgG anti-TPO and total IgE // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021. Vol. 9, N 11. P. 4138–4146.e8. doi: 10.1016/j.jaip.2021.07.043
6. Türk M., Carneiro-Leão L., Kolkhir P., et al. How to treat patients with chronic spontaneous urticaria with omalizumab: questions and answers // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. Vol. 8, N 1. P. 113–124. doi: 10.1016/j.jaip.2019.07.021

REFERENCES

1. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, et al. Management of urticaria: a consensus report. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2001;6(2): 128–231. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.00023.x
2. Zuberbier T, Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022;77(3):734–766. doi: 10.1111/all.15090
3. Andreeva NS, Rebrova OYu, Zorin NA, et al. Systems for assessing the reliability of scientific evidence and the credibility of recommendations: comparative characteristics and prospects for unification. *Medical Technologies: Assessment and Choice.* 2012;(4):10–24.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014;69(7):868–887. doi: 10.1111/all.12313
5. Kolkhir P, Kovalkova E, Chernov A, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria detection with IgG anti-TPO and total IgE. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(11):4138–4146.e8. doi: 10.1016/j.jaip.2021.07.043
6. Türk M, Carneiro-Leão L, Kolkhir P, et al. How to treat patients with chronic spontaneous urticaria with omalizumab: questions and answers. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):113–124. doi: 10.1016/j.jaip.2019.07.021

ОБ АВТОРАХ

* **Данилычева Инна Владимировна**, к.м.н.;
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8279-2173>;
eLibrary SPIN: 4547-3948; e-mail: ivdanyicheva@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

* **Inna V. Danilycheva**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 24 Kashyrskoe shosse, 115522, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8279-2173>;
eLibrary SPIN: 4547-3948; e-mail: ivdanyicheva@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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1525>

Опыт проведения сублингвальной аллергенспецифической терапии у ребёнка с сахарным диабетом

И.М. Гайдук¹, О.В. Трусова², А.В. Камаев², Р.Н. Аракелян³¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ Консультативно-диагностический центр № 85, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Сезонность обострений поллиноза, широко распространённого в педиатрической популяции, зависит от сроков цветения растений в регионе проживания пациента. С возрастом симптомы пыльцевой аллергии становятся всё более выраженными, развивается пыльцевая бронхиальная астма, снижается эффективность симптоматической терапии, расширяется спектр причинно-значимых аллергенов, что требует персонализированных эффективных методов лечения. Случаи проведения аллергенспецифической иммунотерапии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа единичны, поэтому заслуживают особого внимания. Помимо тщательной оценки безопасности проводимой терапии в отношении течения диабета, необходимо уделять внимание преимуществам сублингвальной иммунотерапии, в частности значительному снижению потребности в фармакотерапии обострений, включающей глюкокортикоиды. Конечная цель сублингвальной иммунотерапии — стойкая безмедикаментозная ремиссия аллергического заболевания в течение нескольких лет по окончании курса лечения.

Представлено описание клинического случая пациента педиатрического возраста (мальчик, 12 лет на момент начала наблюдения) с пыльцевой аллергией (аллергический риноконъюнктивит на пыльцу трав) в сочетании с сахарным диабетом 1-го типа. Обсуждаются критерии инициации аллергенспецифической иммунотерапии у коморбидного пациента (чёткая сезонность обострений, высокие совпадающие результаты аллерготестирования *in vivo* и *in vitro*, нарастающие клинические проявления поллиноза в годы перед стартом аллергенспецифической иммунотерапии). Проанализированы возможные риски и зафиксировано отсутствие сахарного диабета как противопоказания к иммунотропному методу лечения. Пациенту проведены два предсезонно-сезонных курса сублингвальной иммунотерапии с аллергенами пыльцы трав в 2020 и 2021 г. с выраженным положительным эффектом. На второй год лечения достигнута ремиссия заболевания: практически полное отсутствие симптомов поллиноза в сезон цветения 2021 г., отсутствие прогрессирования заболевания, значительное снижение потребности в фармакопрепаратах для купирования симптомов. За время проведения терапии у пациента не отмечено ухудшения течения сахарного диабета, сократилась потребность во внеплановом введении короткодействующего инсулина, не связанном с приёмами пищи. Наблюдение пациента продолжается, иницирован третий курс сублингвальной иммунотерапии с аллергенами пыльцы трав.

Таким образом, сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия безопасна и эффективна в лечении пыльцевой аллергии, рекомендована для проведения в амбулаторных условиях с пятилетнего возраста, особенно показана пациентам с прогрессирующим характером заболевания, при невозможности оградить их от контакта с аллергеном или при недостаточной эффективности стандартной фармакотерапии.

Ключевые слова: пыльцевая аллергия; дети; сахарный диабет; сублингвальная иммунотерапия; клинический случай.

Как цитировать

Гайдук И.М., Трусова О.В., Камаев А.В., Аракелян Р.Н. Опыт проведения сублингвальной аллергенспецифической терапии у ребёнка с сахарным диабетом // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 1. С. 152–157. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1525>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1525>

Sublingual allergen-specific therapy in a child with diabetes mellitus

Irina M. Gaiduk¹, Olga V. Trusova², Andrey V. Kamaev², Renata N. Arakelyan³

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Consultative and diagnostic center №85, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

The seasonality of exacerbations of pollinosis, a widespread pathology in the pediatric population, depends on the timing of flowering plants in the patient's region of residence. With age, the symptoms of pollen allergy become more pronounced, pollen bronchial asthma develops, the effectiveness of symptomatic therapy decreases, the spectrum of causally significant allergens expands, which requires personalized effective treatment methods.

Cases of allergen-specific immunotherapy in patients with type 1 diabetes mellitus are rare, therefore they deserve special attention. In addition to a thorough assessment of the safety of the therapy in relation to the course of diabetes, it is necessary to pay attention to the advantages of sublingual immunotherapy, in particular, a significant reduction in the need for pharmacotherapy of exacerbations. The ultimate goal of sublingual immunotherapy is a persistent drug-free remission of an allergic disease for several years after the end of the course of treatment.

A description of a clinical case of a pediatric patient (boy, age 12 at the start of observation) with pollen allergy (allergic rhino-conjunctivitis to grass pollen) in combination with diabetes mellitus type 1 is presented. Initiation criteria of allergen-specific immunotherapy (clear seasonal peak of exacerbations, high and concordant data of allergotesting in vivo and in vitro, progredient course of pollinosis clinical signs during years before allergen-specific immunotherapy was started) discussed in case of comorbid patient. Possible risks were analyzed and absence of diabetes mellitus as contraindication for immunotherapy stated. The patient underwent 2 pre-coseasonal courses of sublingual immunotherapy with grass pollen allergens in 2020 and 2021 with a pronounced positive effect. In the second year of treatment, remission of the disease was achieved: almost complete absence of hay fever symptoms in the flowering season of 2021, no progression of the disease, a significant decrease in the need for therapy to relieve symptoms. During the course of therapy, the patient did not show any deterioration in the course of diabetes mellitus, and number of days with extra dosage of insulin not caused by dietary provocation, decreased. The patient is being monitored, and the third course of sublingual immunotherapy with grass pollen allergens is started.

Thus, allergen-specific immunotherapy with a sublingual method of administration of the drug is safe and effective in the treatment of pollen allergy, is recommended for outpatient use in patients from the age of five, is indicated especially for patients with a progressive nature of the disease when it is impossible to protect it from contact with an allergen or with insufficient effectiveness of standard pharmacotherapy.

Keywords: pollen allergy; children; diabetes mellitus; sublingual immunotherapy; clinical case.

To cite this article

Gaiduk IM, Trusova OV, Kamaev AV, Arakelyan RN. Sublingual allergen-specific therapy in a child with diabetes mellitus. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(1):152–157. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1525>

ВВЕДЕНИЕ

Поллиноз (пыльцевая аллергия) — широко распространённая патология в педиатрической популяции. Сезонность обострений зависит от сроков цветения растений, приносящих аллергенную пыльцу, в регионе проживания пациента. Так, летом в Центральном и Северо-Западном регионах России происходит цветение луговых трав (ежа, тимopheевка, мятлик, райграсс, лисохвост, овсяница, пырей, душистый колосок и др.). Обострения сезонного аллергического ринита и конъюнктивита значительно ухудшают качество жизни больного поллинозом. При отсутствии адекватной терапии симптомы с годами становятся более выраженными, у отдельных пациентов развивается пыльцевая бронхиальная астма, снижается эффективность симптоматической терапии, расширяется спектр причинно-значимых аллергенов, что требует персонализированных эффективных методов лечения [1]. Аллергенспецифическая иммунотерапия с сублингвальным способом введения препарата (СЛИТ) безопасна и эффективна в лечении пыльцевой аллергии, рекомендована к проведению в амбулаторных условиях с пятилетнего возраста, особенно показана пациентам с прогрессирующим характером заболевания, при невозможности оградить пациента от контакта с аллергеном, а также при недостаточной эффективности стандартной фармакотерапии [2].

Один из наиболее сложных вопросов проведения СЛИТ как в педиатрической, так и терапевтической практике — правильная интерпретация противопоказаний к лечению этим методом. Точного перечня противопоказаний не существует. В реальной клинической практике у врачей традиционно сохраняется осторожность в отношении пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1). Главным препятствием выступает опасение дестабилизации сахарного диабета, которое может развиваться у некоторых пациентов в результате практически любого нового вмешательства. СД1 относят к заболеваниям, имеющим иммунопатологические механизмы, а при проведении СЛИТ основной точкой приложения усилий является регуляция иммунного ответа. По этим причинам часть практикующих аллергологов ограничивает применение СЛИТ у таких пациентов.

В то же время в 2015 г. Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) распространила позиционный документ, посвящённый трактовке противопоказаний к СЛИТ [3]. В этом документе, а также в руководстве EAACI по иммунотерапии у детей [2] сахарный диабет не рассматривается в числе значимых противопоказаний, требующих особого подхода. Более свежая отечественная публикация также не вносит СД1 в список абсолютных противопоказаний и указывает только на необходимость более пристального контроля за уровнем гликемии в ходе аллергенспецифической иммунотерапии [4]. Описания проведения СЛИТ и оценки её эффективности у пациентов с коморбидным аллергическому заболеванию СД1 в доступной литературе нам не встретились.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Ребёнок К. 2006 года рождения, родился от нормально протекавшей беременности, роды путём кесарева сечения (слабость родовой деятельности), срочные. Масса тела при рождении 4150 г. Грудное вскармливание получал до 1 года. На первом году жизни отмечались лёгкие проявления атопического дерматита в виде слабой эритемы щёк. Ребёнок привит по возрасту. Перенесённые заболевания: ветряная оспа. Наследственность: мама страдает поллинозом.

Впервые жалобы на проявления риноконъюнктивита появились у мальчика в июне 2017 г. (возраст 11 лет). В мае, июне, июле 2018 г. предъявлял жалобы на насморк, слезотечение, зуд глаз и носа. В эти же сроки (весь период цветения) применял препараты цетиризина и флутиказона пропионата интраназально с хорошим эффектом. Таким образом, на второй год течения заболевания сформировалась потребность в многомесячной постоянной фармакотерапии более чем одним фармакопрепаратом, наблюдалось увеличение продолжительности клинических проявлений поллиноза.

Кроме аллергического заболевания, пациент К. с 10 лет страдает СД1, для контроля которого получает интенсифицированную базисно-болюсную инсулинотерапию в режиме множественных инъекций генно-инженерными аналогами инсулина пролонгированного (гларгин, 300 ЕД/мл) и ультракороткого (аспарт) действия в суточной дозе от 40 до 70 ЕД. Учитывая отсутствие анамнестических данных об эпизодах гипогликемии, верную технику подкожных инъекций, отсутствие липодистрофии и хорошую приверженность диетическим рекомендациям, вопрос о непрерывной подкожной инфузии инсулина этому пациенту наблюдающим эндокринологом не поднимался. Обычные уровни глюкозы плазмы натощак — в интервале 4,5–6,8 ммоль/мл, уровень гликированного гемоглобина колеблется в пределах 5–6%.

Ребёнка постоянно наблюдают аллерголог и эндокринолог; пациент и его семья участвовали в работе школ аллергика и пациента с диабетом. Приверженность ребёнка и родителей назначенным схемам ежедневного фармакологического лечения высока.

На фоне проводимой терапии и диетических ограничений удалось достичь компенсации углеводного обмена. Отметим, что два последовательных сезона цветения луговых трав (июнь-июль) в 2018 и 2019 г. сопровождались большей частотой не связанных с питанием случаев гипергликемии, требовавших дополнительных введений инсулина 2–4 раза/нед (на фоне стресса, обострения аллергического риноконъюнктивита). Июнь и июль 2018 и 2019 г. (месяцы максимальной концентрации пыльцы диких злаков) отличались большей частотой дней, когда по данным измерений домашнего глюкометра уровень глюкозы плазмы натощак превышал 7,5 ммоль/мл (от 9 до 12 дней в сравнении с 4–7 днями за январь-май тех же лет). В конце августа 2018 г. также зарегистрирован

подъём гликированного гемоглобина до 8%, не повторявшийся вне сезона цветения.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования. В ноябре 2018 г. (возраст 12 лет) семья впервые обратилась к аллергологу. Пациенту проведено аллергологическое обследование (таблица).

В ходе проведённого обследования убедительно подтверждена высокая степень сенсибилизации к луговым травам (обращает внимание сочетанная сенсибилизация ко всем луговым травам, к которым имелись в наличии аллергены для диагностики). Отметим полное совпадение результатов тестирования *in vivo* и *in vitro*, а также их соответствие предположениям о спектре чувствительности по срокам обострений за два сезона течения заболевания. Эта согласованность результатов обследования и анамнеза хорошо подтверждает клиническую значимость сенсибилизации. Исключена сенсибилизация к пыльце деревьев и сорных трав.

Таким образом, у пациента имелись убедительные показания для лечения методом СЛИТ с аллергенами пыльцы луговых трав. Основания для дифференциального диагноза не было.

Лечение. В феврале 2020 г. на фоне целевых значений гликемии пациенту инициирована СЛИТ с аллергенами пыльцы луговых трав (медицинский иммунобиологический препарат Оралейр в соответствии с инструкцией по применению). К настоящему моменту ребёнок получил 2 предсезонно-сезонных курса с высоким комплаенсом. Длительность использования лечебного аллергена

составила 147 дней в сезон 2020 г. и 151 день в сезон 2021 г. (начало за 4 мес до предполагаемого сезона цветения и продолжение до окончания срока цветения прилично-значимых растений).

Эффект лечения в первый год применения оценён в 3 балла по 4-балльной шкале: симптомы поллиноза в сезон цветения 2020 г. отмечались значительно реже, и были существенно менее выражены, чем в предыдущие годы; во второй год лечения эффективность оценена в 4 балла: практически полное отсутствие симптомов поллиноза в сезон цветения 2021 г., отсутствие прогрессирования заболевания, значительное снижение потребности в фармакопрепаратах для купирования обострений. Так, в 2021 г. у пациента не отмечалось потребности в глазных каплях с кромогликатом натрия и пероральных антигистаминах, а применение интраназальных стероидов сократилось до 1 нед (в 8 раз короче, чем в 2019 г.) (рисунок).

За время проведения СЛИТ лечебным аллергеном у пациента не отмечено ухудшений в течение СД1; случаи не спровоцированной диетической погрешностью гипергликемии (вызванные физической нагрузкой или эмоциональными переживаниями, а также обострением основного аллергического заболевания) возникали значительно реже в сезон 2020 г. (3–4 раза/мес) и почти отсутствовали в 2021 г. (1 раз/мес).

Пациент продолжает наблюдение у аллерголога; инициирован завершающий курс иммунобиологического препарата в феврале-июле 2022 г.

Таблица. Результаты аллергологического обследования

Table. Allergen testing results

Аллерген	Кожная скарификационная проба, мм волдырь/гиперемия	Оценка результата [1]	sIgE, ImmunoCap, КЕ/л	Оценка результата
Гистамин 0,01%	5/25	+++	нп	нп
Тест-контрольная жидкость	0/0	-	нп	нп
Амброзия	2/10	+/-	нд	нд
Ежа	4/25	++	61,1	5-й класс
Мялик	8/40 ps	+++	81,3	5-й класс
Райграс	8/30	+++	нд	нд
Пырей	4/30	++	нд	нд
Рожь	5/30	+++	нд	нд
Костёр	5/30	+++	нд	нд
Овсяница	5/25 ps	+++	76,3	5-й класс
Лисохвост	5/30 ps	+++	60,3	5-й класс
Тимофеевка	8/30	+++	72,7	5-й класс
Берёза	0/0	-	нд	нд
Ольха	0/0	-	нд	нд
Лещина	0/0	-	нд	нд
Полынь	0/0	-	нд	нд

Примечание. нп — неприменимо; нд — нет данных.

Note: нп — not applicable; нд — no data.

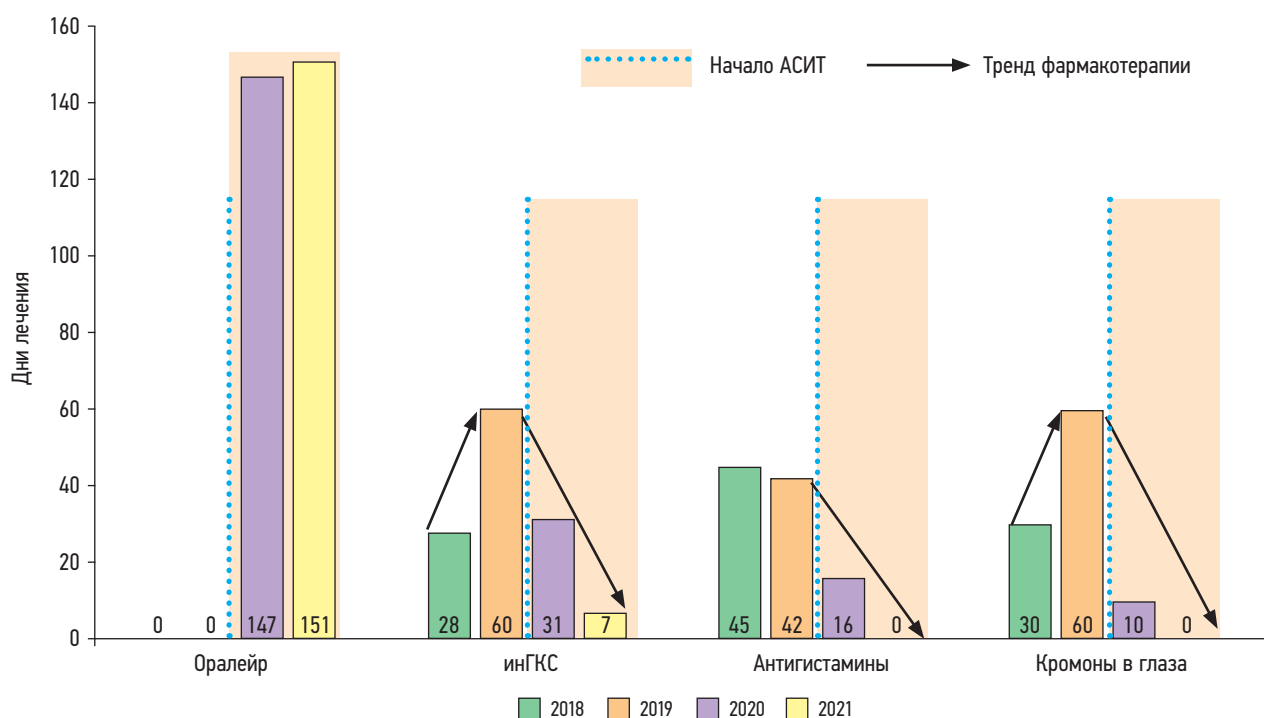


Рис. Динамика объёма лекарственной нагрузки и длительность приёма сублингвальной аллергенспецифической терапии по годам наблюдения.

Примечание. АСИТ — аллергенспецифическая терапия; инГКС — интраназальные глюкокортикоиды.

Fig. Medication load and sublingual AIT duration per years of observation.

Note: АСИТ — allergen-specific immunotherapy; инГКС — intranasal steroids.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время мало изучен вопрос о возможной связи аллергии и СД1. Многие авторы считают, что сочетание этих двух состояний — редкое и нетипичное явление. Другие придерживаются противоположного мнения [5].

Случаи проведения аллергенспецифической иммунотерапии у пациентов с СД1 по-прежнему единичные в масштабах всего мира и заслуживают особого внимания. Помимо тщательной оценки безопасности проводимой терапии в отношении течения диабета, необходимо уделять внимание преимуществам СЛИТ, одним из которых является значительное снижение потребности в фармакотерапии обострений, включающей топические глюкокортикостероиды. Конечная цель СЛИТ — стойкая безмедикаментозная ремиссия аллергического заболевания, которая сохраняется после окончания СЛИТ в течение нескольких лет [2].

В представленном клиническом случае продемонстрировано сочетание у пациента СД1 и поллиноза: оба заболевания подтверждены результатами соответствующего обследования и протекают в типичной форме. Назначение СЛИТ с аллергенами пыльцы трав привело к значительному улучшению течения аллергического заболевания — уменьшению выраженности симптомов и потребности как в экстренных, так и контролирующих препаратах (краткосрочный результат). В настоящее время у пациента продолжается лечение методом СЛИТ с целью получения максимально долгосрочного результата лечения.

Применение СЛИТ не оказало какого-либо негативного влияния на течение и терапию СД1. Мы не предполагаем прямого влияния СЛИТ на контроль гликемии, однако, по субъективному мнению семьи пациента и наблюдающего эндокринолога, сезоны 2020 и 2021 г. уверенно оцениваются как более контролируемые также в отношении течения СД1, чем сезоны 2018–2019 гг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Авторы уверены, что именно трудные для ведения коморбидные пациенты при отсутствии противопоказаний могут получить максимальную пользу от эффективного нефармакологического метода контроля аллергического воспаления — СЛИТ. В случае коморбидности прямая эффективность СЛИТ в отношении проявлений поллиноза может дополняться снижением медикаментозной нагрузки (отмена интраназальных стероидов, уменьшение потребности в антигистаминах), улучшением контроля (например, СД1) за счёт устранения фактора риска в виде обострений аллергического заболевания и избыточной эмоциональной нагрузки ребёнка на пиках цветения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: И.М. Гайдук — обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи; О.В. Трусова — разработка дизайна публикации, обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста рукописи; А.В. Камаев — разработка дизайна публикации, написание и редактирование текста рукописи; Р.Н. Аракелян — предоставление клинического случая, проверка критически важного содержания статьи.

Информированное согласие на публикацию. Авторы подтверждают, что законные представители пациента добровольно подписали форму информированного согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в Российском аллергологическом журнале.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зисельсон А.Д. Поллиноз у детей. Ленинград: Медицина, 1989. 160 с.
2. Alvaro-Lozano M., Akdis C.A., Akdis M., et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide // *Pediatr Allergy Immunol.* 2020. Vol. 31, Suppl. 25. P. 1–101. doi: 10.1111/pai.13189
3. Pitsios C., Demoly P., Bilo M.B., et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper // *Allergy.* 2015. Vol. 70, N 8. P. 897–909. doi: 10.1111/all.12638

REFERENCES

1. Ziselson AD. Poliinososis in children. Leningrad: Meditsina; 1989. 160 p. (In Russ).
2. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; 31(Suppl. 25):1–101. doi: 10.1111/pai.13189
3. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy.* 2015; 70(8):897–909. doi: 10.1111/all.12638

ОБ АВТОРАХ

* **Гайдук Ирина Михайловна**, д.м.н.;
адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3633-4662>;
eLibrary SPIN: 5207-5355; e-mail: sheveluk@inbox.ru

Трусова Ольга Валерьевна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>;
eLibrary SPIN: 3938-4377; e-mail: o-tru@mail.ru

Камаев Андрей Вячеславович, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>;
eLibrary SPIN: 8554-8565; e-mail: andykkam@mail.ru

Аракелян Рената Николаевна, врач аллерголог-иммунолог высшей квалификационной категории;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4544-9923>;
eLibrary SPIN: 3898-6385; e-mail: arakeljanrenata@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. I.M. Gaiduk — review of publications on the topic of the article, editing the text of the manuscript; O.V. Trusova — development of publication design, review of publications on the topic of the article, writing and editing the text of the manuscript; A.V. Kamaev — development of publication design, writing and editing of the text of the manuscript; R.N. Arakelyan — providing a clinical case, checking the critical content of the article. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

4. Курбачева О.М., Павлова К.С., Галицкая М.А. Клинические противопоказания к АСИТ // Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14, № 2. С. 10–21. doi: 10.36691/RJA319
5. Klamt S., Vogel M., Kapellen T.M., et al. Association between IgE-mediated allergies and diabetes mellitus type 1 in children and adolescents // *Pediatr Diabetes.* 2015. Vol. 16, N 7. P. 493–503. doi: 10.1111/pedi.12298

4. Kurbacheva OM, Pavlova KS, Galitskaya MA. Clinical contraindications to allergen immunotherapy. *Russian Journal of Allergy.* 2017;14(2):10–21. doi: 10.36691/RJA319
5. Klamt S, Vogel M, Kapellen TM, et al. Association between IgE-mediated allergies and diabetes mellitus type 1 in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2015;16(7):493–503. doi: 10.1111/pedi.12298

AUTHORS' INFO

* **Irina M. Gaiduk**, MD, Dr. Sci. (Med.);
address: 2, Litovskay street, Saint-Peterburg, 194100, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3633-4662>;
eLibrary SPIN: 5207-5355; e-mail: sheveluk@inbox.ru

Olga V. Trusova, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>;
eLibrary SPIN: 3938-4377; e-mail: o-tru@mail.ru

Andrey V. Kamaev, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>;
eLibrary SPIN: 8554-8565; e-mail: andykkam@mail.ru

Renata N. Arakelyan, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4544-9923>;
eLibrary SPIN: 3898-6385;
e-mail: arakeljanrenata@rambler.ru

Церемония награждения лауреатов Первой премии имени А.Д. Адо



17 февраля 2022 года в Москве состоялась церемония награждения лауреатов Первой премии имени Андрея Дмитриевича Адо Российского аллергологического журнала. Мероприятие прошло на базе пресс-центра МИЦ «Известия» в гибридном формате — очно и онлайн.

Цель премии — поощрить и поддержать исследователей и практических врачей, внесших весомый вклад в прикладную и фундаментальную аллергологию и иммунологию. Речь идёт о людях, причастных к значимым научным достижениям, популяризаторах научного подхода в медицине, а также авторах прогрессивных научно-технических решений и разработок.

На конкурс в рамках премии были поданы 44 заявки из 17 регионов России — от Санкт-Петербурга до Владивостока.

В 2022 году впервые премия вручается в 4 основных и 3 специальных номинациях:

- Научные работы в области аллергологии и клинической иммунологии.
- Практические случаи в области аллергологии и клинической иммунологии.
- Новые технологии, инновации, проекты, изобретения в области аллергологии и иммунологии и связанных смежных областях науки и техники.
- Общественная деятельность (публичные проекты в социальных сетях и СМИ), направленная на улучшение здоровья населения в целом и больных аллергическими заболеваниями в частности.
- Признание.
- Прорыв года.
- Будущее науки (специальная номинация для молодых учёных генерального спонсора премии МБНПК «Цитомед»).

В состав жюри вошли врачи и учёные аллергологи-иммунологи, академики и члены-корреспонденты РАН, доктора наук и профессора, занимающие руководящие должности в ключевых отраслевых ассоциациях и научно-исследовательских учреждениях.

— Нам удалось донести информацию о премии большому количеству практикующих врачей и научных сотрудников, которые работают в области аллергологии и клинической иммунологии по всей России. Очень радует активность регионов и высокий уровень присланных региональных работ, — сообщила председатель жюри, вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов доктор медицинских наук, профессор Наталья Ивановна Ильина.

По словам сопредседателя жюри члена-корреспондента РАН, профессора Игоря Сергеевича Гущина, известного в России и за её пределами учёного в области фундаментальной и клинической аллергологии и иммунологии, важной особенностью премии является её практическая ценность: «Среди работ, которые были отмечены наградами, немало таких, которые, вне всякого сомнения, уже сейчас могут быть использованы в интересах развития аллергологии и иммунологии не только в отдельных регионах России, но и за рубежом».

- В номинации «Научные работы в области аллергологии и клинической иммунологии» победителями стали:

Татьяна Лепешкова, доцент Уральского государственного медицинского университета (1-я премия за работу «Анализ распространённости пищевой гиперчувствительности и пищевой анафилаксии в детской популяции г. Екатеринбурга»), Екатеринбург;

Татьяна Лучникова, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии Амурской государственной медицинской академии г. Благовещенска (2-я премия за работу «Клинико-функциональные особенности бронхолё-

точной системы и маркеры эндотелиальной дисфункции у больных бронхиальной астмой во время беременности»), Благовещенск.

- В категории «Практические случаи в области аллергологии и клинической иммунологии» определены обладатели сразу трёх премий:

Татьяна Мясникова, старший научный сотрудник ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; Романова Татьяна Сергеевна, врач аллерголог-иммунолог высшей категории, кандидат медицинских наук, отделение Иммунопатологии, ФГБУ ГНЦ Институт Иммунологии ФМБА России (1-я премия за работу «Диагностика *in vivo* лекарственной аллергии на бета-лактамы, протекающей по замедленному типу»), Москва;



Резеда Хакимова, профессор кафедры клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (2-я премия за работу «Эозинофильный эзофагит у детей: опыт диагностики, клинического наблюдения в условиях многопрофильной больницы»), Казань;

Андрей Лунцов, заведующий Республиканским центром клинической иммунологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ» (3-я премия за работу «Мультидисциплинарный подход в курации пациента с токсическим эпидермальным некролизом тяжёлого, осложнённого течения: особенности терапии и реабилитации»), Казань.

- В номинации «Новые технологии, инновации, проекты, изобретения в области аллергологии и иммунологии и связанных смежных областях науки и техники» победителями стали:

Ксения Павлова, ведущий научный сотрудник Института иммунологии (1-я премия за работу «Автоматизированная платформа для диагностики, лечения и динамического наблюдения пациентов с аллергическим ринитом»), Москва;

Резеда Файзуллина, профессор ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (2-я премия за работу «Программа для ЭВМ «Диагностика бронхиальной астмы у детей»), Уфа.

Здоровье нации во многом зависит от уровня информированности и осведомлённости людей. Популяризация научных знаний и работа по просвещению пациентов — одна из ключевых задач современного здравоохранения.

В рамках премии были отмечены инициативы, связанные с просвещением и популяризацией науки, которые рассматривались в рамках номинации «Общественная деятельность (публичные проекты в социальных сетях и СМИ), направленная на улучшение здоровья населения в целом и больных с аллергическими заболеваниями в частности».

Награды получили три организации: Общество пациентов с наследственным ангионевротическим отёком, Межрегиональная благотворительная общественная организация «Кожные и аллергические болезни» и благотворительный фонд «Подсолнух».

Отдельно в рамках данной номинации была отмечена деятельность медицинских блогеров: Евгении Назаровой, доцента кафедры иммунопатологии и иммунодиагностики Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (1-е место за авторский медицинский блог в Инстаграм @doc.nazarova)*, Москва; Ольги Жоголевой, основательницы медицинского центра Everyday Clinic (2-е место за просветительский блог об аллергии в Инстаграм @allergo_doc)*, Санкт-Петербург; Олеси Ивановой, сотрудницы Северо-Кавказского медицинского многопрофильного центра г. Беслана (3-е место за авторский блог об аллергологии и иммунологии @dr.allergist_immunologist)*, Беслан.

Профессор Игорь Сергеевич Гуцин подытожил награждение следующими словами: «Популяризация научных достижений необходима. Так было в советскую эпоху, да и сейчас приоритеты не изменились. При этом популяризация должна осуществляться специалистами, которые за годы работы смогли заручиться уважением и доверием не только пациентов, но и своих коллег. Но только лишь делиться знанием — недостаточно. Человека нужно защищать от не-

* Данная социальная сеть в настоящее время признана экстремистской на территории Российской Федерации.

проверенной информации и предупреждать об опасности самолечения. Это радикальным образом влияет на здоровье нации в целом».

- В номинации «Признание» оценивались личный профессиональный вклад и преданное служение делу в течение многих лет: лауреатом стала заслуженный врач Российской Федерации Майя Михайловна Абелевич, Нижний Новгород.
- В категории «Прорыв года» отмечены заслуги молодых учёных, принимавших участие в разработке препарата «МИР 19»: это Игорь Петрович Шиловский, Валерий Валерьевич Смирнов, Илья Андреевич Кофиади, Муса Рахимович Хаитов, Москва.
- Ещё одна конкурсная категория — «Будущее науки» — учреждена генеральным спонсором премии — МБНПК «Цитомед».

Победителем в данной номинации стала Елизавета Быстрицкая, сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» (работа «Молекулярно-генетические механизмы врождённого иммунитета в патогенезе атопического дерматита у детей»), Москва.

Кроме того, в рамках Премии имени Андрея Дмитриевича Адо проходил конкурс письменных работ среди молодых учёных и врачей «Клинический случай». Конкурс вызвал живой отклик среди начинающих специалистов, и жюри определило двух победителей: работа Мариолы Александровны Родионовой и Дарины Викторовны Киселевой получили высокую оценку жюри и будут опубликованы в изданиях «Фармарус Принт Медиа».

Учредителями премии выступили: Российский аллергологический журнал, издательство «Фармарус Принт Медиа», Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Генеральный спонсор премии — МБНПК «Цитомед» — одна из крупнейших фармацевтических компаний России. Она была основана в 1989 году для разработки и внедрения в медицинскую практику лекарств на основе пептидов, или цитомединов — особых биологически активных веществ, выделенных из органов и тканей животных или полученных искусственно. Сегодня на счету компании около десятка запатентованных инновационных лекарственных препаратов. Компания «Цитомед» работает в соответствии с мировыми стандартами GMP (Good Manufacturing Practice), имеет собственный научно-лабораторный комплекс и крупное производство в Финляндии (CYTOMED OY), мощность которого составляет 12 миллионов упаковок лекарственных средств в год. Недавно был построен новый завод в особой экономической зоне в Санкт-Петербурге. Его производственная мощность составляет 20 млн упаковок лекарственных препаратов ежегодно.

Информационные партнеры премии:

- Информационно-аналитический портал Remedium.ru;
- Издательский дом «Бионика Медиа»;
- Научно-практический рецензируемый журнал «Качественная клиническая практика»;
- Издательский дом «Русский врач».