

# R J A | Russian Journal of Allergy

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

Volume 19 • Issue 3 • 2022



RAACI

THE RUSSIAN ASSOCIATION OF ALLERGOLOGISTS  
AND CLINICAL IMMUNOLOGISTS



NRC INSTITUTE  
OF IMMUNOLOGY  
FMBA OF RUSSIA  
FOUNDED IN 1983



Pharma Print Media



rusalljournal.ru/raaj

## 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

- www.rusalljournal.ru
- www.ural-press.ru
- www.akc.ru
- www.pressa-rf.ru

## РЕКЛАМА, РЕПРИНТЫ

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

## ИНДЕКСАЦИЯ

- SCOPUS
- Russian Science Citation Index (RSCI)
- РИНЦ
- Ulrich's International Periodicals Directory
- NLM Catalog
- Google Scholar
- ВИНИТИ
- WorldCat

## ВАК

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

## ОРИГИНАЛ-МАКЕТ

подготовлен в издательстве  
«Фармарус Принт Медиа».

Литературный редактор: *М.Н. Шошина*  
Корректор: *М.Н. Шошина*  
Верстка: *Е.А. Трухтанова*  
Обложка: *Н.В. Вдовицына*

Сдано в набор 23.09.2022.

Подписано в печать 29.09.2022.

Формат 60 × 88½. Печать офсетная.

Тираж 5000 экз. Заказ № 54

## 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 3 | 2022

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

## Главный редактор

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

## 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

Курбачёва 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

Бакулев Андрей Леонидович, д.м.н., проф. (Саратов, Россия); ORCID: 0000-0002-1450-4942

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

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., доцент (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-5044-5265

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

Лепешкова Татьяна Сергеевна, к.м.н., доцент (Екатеринбург, Россия); ORCID: 0000-0002-0716-3529

Львов Андрей Николаевич, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-3875-4030

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: 356110705000

Мурашкин Николай Николаевич, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-2252-8570

Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-3162-2510

Новик Геннадий Айзикович, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия); ORCID: 0000-0002-7571-5460

Пампура Александр Николаевич, д.м.н. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0001-5039-8473

Просокова 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

Скорородкина 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

Тамразова Ольга Борисовна, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-3261-6718

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

Чуруккина 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 Mohamad 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

- SCOPUS
- Russian Science Citation Index (RSCI)
- Ulrich's International Periodicals Directory
- NLM Catalog
- Google Scholar
- 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 3 | 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

## Deputy Editor-in-Chief

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

## Science Editors

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

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

## Editorial Board

**Ioana O. Agache**, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Brashov, Romania); ORCID: 0000-0001-7994-364X

**Natalia G. Astafieva**, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Saratov, Russia); ORCID: 0000-0002-7691-4584

**Andrey L. Bakulev**, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Saratov, Russia); ORCID: 0000-0002-1450-4942

**Evgeniy K. Beltyukov**, 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

**Larisa S. Kruglova**, MD, Dr. Sci (Med), assist. prof. (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0002-5044-5265

**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

**Tatiana S. Lepeshkova**, MD, Cand. Sci (Med), assist. prof. (Ekaterinburg, Russia); ORCID: 0000-0002-0716-3529

**Andrey N. Lvov**, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0002-3875-4030

**Raisa Y. Meshkova**, MD, Dr. Sci (Med) (Smolensk, Russia); ORCID: 0000-0002-7806-9484

**Nikolay N. Murashkin**, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0003-2252-8570

**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

**Gennadiy A. Novik**, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Saint-Peterburg, Russia); ORCID: 0000-0002-7571-5460

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

**Elena V. Prosekova**, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Vladivostok, Russia); ORCID: 0000-0001-6632-9800

**Olga Y. Rebrova**, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0002-6733-0958

**Vera A. Revyakina**, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0002-1149-7927

**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

**Olga B. Tamrazova**, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0003-3261-6718

**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

---

## РЕДАКЦИОННЫЕ СТАТЬИ



*Н.И. Ильина*

Аллергия в России сегодня: проблемы и решения ..... 285

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Эффективность анти-IgE-терапии аллергического ринита у больных тяжёлой атопической бронхиальной астмой и сопутствующим аллергическим ринитом в реальной клинической практике ..... 289

*Л.Ю. Барычева, Л.В. Душина, С.С. Масальский, Ю.С. Смолкин, Н.А. Козьмова, Е.А. Куропатникова*

Снижение спонтанной и индуцированной экспрессии CD203c базофилов после подкожной иммунотерапии аллергенами амброзии и полыни ..... 299

*Д.С. Фомина, Н.П. Мальцева, С.А. Сердотецкова, И.В. Данилычева, М.С. Лебедкина, В.И. Михайлова, Е.В. Ковалькова, Н.С. Чукунов, А.В. Караулов, М.А. Лысенко*

Эпидемиология хронических индуцированных крапивниц в городе Москве ..... 317

*О.С. Кулага, Г.Э. Авоян, Д.Р. Есаулова, И.В. Андреев, К.О. Нечай, А.И. Андреев, К.Б. Кичеева, О.С. Баклакова, О.В. Миславский, В.И. Гегечкори, Н.Г. Черченко, М.Н. Санков, А.Ю. Топтыгин, С.М. Швец, Т.С. Романова, Е.А. Латышева, А.И. Мартынов, М.Р. Хаитов*

Изучение аллергоида из пыльцы берёзы бородавчатой ..... 328

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

*Д.О. Тимошенко, К.С. Павлова, О.М. Курбачёва, Н.И. Ильина*

Место молекулярной аллергодиагностики при проведении аллергенспецифической иммунотерапии ..... 336

*И.И. Воржева, Б.А. Черняк*

Лекарственно-индуцированные крапивница и ангиоотёк ..... 346

*В.Б. Гервазиева, П.В. Самойликов, Е.М. Зайцев, А.С. Быков*

Соя: аллергенные свойства белков и IgE-перекрёстные реакции ..... 367

*Е.А. Девяткова, Н.В. Минаева, М.В. Тарасова*

Курение и респираторные аллергические заболевания ..... 378

# СОДЕРЖАНИЕ

---

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ



*Л.С. Круглова, А.Н. Львов, Е.Р. Аравийская, А.Л. Бакулев, А.Г. Гаджигороева, Е.С. Галимова, И.В. Данилычева, О.Г. Елисютина, О.Р. Зиганшин, Н.И. Ильина, М.М. Кохан, Е.В. Матушевская, Н.Б. Мигачёва, Н.Н. Мурашкин, О.Б. Немчанинова, Н.М. Ненашева, О.Ю. Олисова, Е.Б. Павлинова, О.А. Притуло, М.Н. Репецкая, А.В. Самцов, О.А. Сидоренко, Е.С. Снарская, Е.В. Соколовский, О.Б. Тамразова, Н.С. Татаурщикова, Е.С. Феденко, Н.В. Федотова, Н.В. Шартанова, Л.А. Юсупова*

Применение цетиризина и левоцетиризина у пациентов с хронической крапивницей и другими аллергодерматозами: вопросы повышения дозировки и длительности применения. Резолюция Совета экспертов. . . . . 388

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

*Н.В. Есакова, С.А. Термосесов, М.А. Школьникова, А.Н. Пампура*

Клинический случай аллергии на титановое покрытие имплантированного кардиовертера-дефибриллятора у пациента 14 лет . . . . . 404

*А.С. Шубина, Т.Н. Мясникова, Е.А. Фролов, В.В. Смирнов, Е.А. Латышева*

Фиксированная лекарственная эритема в ответ на приём цефтриаксона у пациента с общей вариабельной иммунной недостаточностью . . . . . 410



# CONTENTS

---

## EDITORIALS



*Natalia I. Ilina*

Allergy in Russia today: problems and solutions ..... 285

## ORIGINAL STUDY ARTICLES

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

The effectiveness of anti-IgE therapy for allergic rhinitis in patients with severe atopic bronchial asthma and concomitant allergic rhinitis in real clinical practice. .... 289

*Liudmila Yu. Barycheva, Liudmila V. Dushina, Sergey S. Masalskiy, Yuri S. Smolkin, Natalia A. Kozmova, Elena A. Kuropatnikova*

Suppression spontaneous and induced expression of CD203c basophils after subcutaneous immunotherapy with ragweed and mugwort allergens ..... 299

*Daria S. Fomina, Natalya P. Maltseva, Sofia A. Serdotetskova, Inna V. Danilycheva, Marina S. Lebedkina, Valeriya I. Mikhaylova, Elena V. Kovalkova, Nikita S. Chikunov, Alexander V. Karaulov, Mariana A. Lysenko*

Epidemiology of chronic inducible urticaria in Moscow ..... 317

*Olga S. Kulaga, Gayane E. Avoyan, Daria R. Esaulova, Igor V. Andreev, Ksenia O. Nechay, Alexandr I. Andreev, Karina B. Kicheeva, Olga S. Baklakova, Oleg V. Mislavsky, Vladimir I. Gegechkori, Nikolay G. Cherchenko, Mikhail N. Sankov, Andrey J. Toptygin, Svetlana M. Shvets, Tatiana S. Romanova, Elena A. Latysheva, Alexander I. Martynov, Musa R. Khaïtov*

Study of the silver birchpollen allergoid ..... 328

## REVIEWS

*Daria O. Timoshenko, Ksenia S. Pavlova, Oksana M. Kurbacheva, Natalia I. Ilina*

Molecular allergology place in allergen-specific immunotherapy. .... 336

*Irina I. Vorzheva, Boris A. Chernyak*

Drug-induced urticaria and angioedema ..... 346

*Valentina B. Gervazieva, Pavel V. Samoylikov, Evgeny M. Zaitsev, Anatoly S. Bykov*

Soy: allergenic properties of proteins and IgE cross-reactions. .... 367

*Elizaveta A. Devyatkova, Nataliia V. Minaeva, Mariya V. Tarasova*

Smoking and respiratory allergic diseases ..... 378

# CONTENTS

---

## CLINICAL PRACTICE GUIDELINES



*Larisa S. Kruglova, Andrey N. Lvov, Elena R. Araviyskaya, Andrey L. Bakulev, Aida G. Gadzhigoroeva, Elena S. Galimova, Inna V. Danilycheva, Olga G. Elisyutina, Oleg R. Ziganshin, Natalia I. Ilina, Muza M. Kokhan, Elena V. Matushevskaya, Natalia B. Migacheva, Nikolay N. Murashkin, Olga B. Nemchaninova, Natalia M. Nenasheva, Olga Yu. Olisova, Elena B. Pavlinova, Olga A. Pritulo, Marina N. Repetskaya, Alexey V. Samtsov, Olga A. Sidorenko, Elena S. Snarskaya, Evgeny V. Sokolovsky, Olga B. Tamrazova, Natalia S. Tataurshchikova, Elena S. Fedenko, Natalia V. Fedotova, Natalia V. Shartanova, Luiza A. Yusupova*

The use of Cetirizine and Levocetirizine in patients with chronic urticaria and other allergic dermatoses: issues of dosage increasing and long-term use. Resolution of the Advisory Board . . . . . 388

## CASE REPORTS

*Natalia V. Esakova, Sergey A. Termosesov, Maria A. Shkolnikova, Alexander N. Pampura*

A case of titanium-coated pacemaker allergy in a 14-year-old patient . . . . . 404

*Alina S. Shubina, Tatiana N. Myasnikova, Evgeny A. Frolov, Valery V. Smirnov, Elena A. Latysheva*

Ceftriaxone induced fixed drug eruption in patient with common variable immunodeficiency . . . . . 410



DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1566>

# Аллергия в России сегодня: проблемы и решения

Н.И. Ильина

Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Распространение и тяжесть аллергических заболеваний резко растёт во всём мире. В России — схожие настораживающие тенденции, усугубляемые проблемами организации службы аллергологической помощи. Например, до сих пор нет точных данных по количеству больных различными аллергическими заболеваниями; отмечаются серьёзные трудности в плане диагностики *in vitro*; критическими остаются вопросы медикаментозного и инструментального обеспечения, в том числе вызывает беспокойство привычная дефектура некоторых лекарственных средств; из-за недоступности и дороговизны лечения остаётся низким процент назначаемости аллергенспецифической иммунотерапии; пыльцевой и экологической мониторинги проводятся далеко не во всех регионах России. Эти ключевые проблемы находятся в постоянном фокусе внимания Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) — ведущей научной и профессиональной организации в области аллергологии и клинической иммунологии в нашей стране. РААКИ последовательно реализует шаги, позволяющие аккумулировать и распространять знания об аллергологии и иммунологии в медицинском сообществе, гармонизировать взаимодействие фундаментальной науки и клинической практики и оптимизировать лечение пациентов (обучает медицинских специалистов в рамках регулярных школ по лекарственной аллергии, аллергенспецифической иммунотерапии, наследственному ангиоотёку и другим темам); разрабатывает клинические рекомендации по основным аллергическим заболеваниям и соответствующие стандарты оказания помощи; регулярно выпускает руководства и рекомендации по различным аспектам аллергопатологий как для врачей, так и для пациентов, а также «Российский аллергологический журнал»; проводит крупнейшие мероприятия в этой области, в том числе ежегодные международные конгрессы по аллергологии и клинической иммунологии и вручение премии «Российского аллергологического журнала» имени Андрея Дмитриевича Адо; постоянно находится в рабочем контакте с Министерством здравоохранения, Роспотребнадзором, Министерством промышленности и торговли России.

Только при условии комплексного поступательного решения вышеназванных проблем всеми участниками этой сферы эпидемия аллергии в России может стать предсказуемой и управляемой.

**Ключевые слова:** аллергия; статистика; служба аллергологической помощи в России; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ); проблема; медицинская помощь; образование.

## Как цитировать

Ильина Н.И. Аллергия в России сегодня: проблемы и решения // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 3. С. 285–288. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1566>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1566>

# Allergy in Russia today: problems and solutions

Natalia I. Ilina

National Research Center — Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

The prevalence and severity of allergic diseases are dramatically increasing worldwide. In Russia, similar alarming trends are exacerbated by several problems in organizing the work of the allergic care service. For example, the number of patients with various allergopathologies still has no accurate data; in vitro diagnostics have serious difficulties; the issues of medical and instrumental support remain critical, including the habitual defect of some medicines; the percentage of prescribing allergen-specific immunotherapy remains low due to the inaccessibility and high cost of treatment; pollen and environmental monitoring is not conducted in all regions of Russia. These key issues are in constant focus of attention of the Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists (RAAKI), which is the leading scientific and professional organization in the field of allergology and clinical immunology in Russia.

The RAAKI is consistently implementing steps that enable knowledge accumulation and dissemination about allergology and immunology in the medical community, thereby harmonizing the interaction between fundamental science and clinical practice and optimizing patient treatment, including medical specialist training in regular schools on drug allergies, allergen-specific immunotherapy, hereditary angioedema, and other topics; developing clinical guidelines for major allergic diseases and related standards of care; regularly publishing guidelines and recommendations on various aspects of allergopathology for both doctors and patients, as well as the Russian Allergological Journal; holding the largest events in this area, including the Annual International Congress on Allergology and Clinical Immunology and the Andrey Dmitrievich Ado Prize of the Russian Allergological Journal; constantly working on the contact with the Ministry of Health, Rosпотребнадзор, the Ministry of Industry and Trade of Russia.

The allergy epidemic in Russia can only become predictable and manageable under the condition of a comprehensive progressive solution to the above problems by all participants in this area.

**Keywords:** allergy; statistics; allergological care service in Russia; Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; problem; health care; education.

## To cite this article

Ilina NI. Allergy in Russia today: problems and solutions. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(3):285–288. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1566>

## ВВЕДЕНИЕ

Распространение аллергических заболеваний во всём мире резко растёт как в развитых, так и развивающихся странах. Так, по оценкам Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO), аллергическими заболеваниями страдают до 35% населения планеты. Аллергические заболевания заняли 4-е место по распространённости среди всех неинфекционных заболеваний. Параллельно растёт и тяжесть аллергии. По данным экспертов Всемирной организации аллергии (World Allergy Organization, WAO), всё чаще встречается поливалентная сенсibilизация, аллергия становится полиорганный. Согласно прогнозам, из-за продолжающегося загрязнения воздуха и глобального потепления к 2025 году аллергическими заболеваниями может страдать до половины населения Европы.

Аллергические заболевания не только сказываются на качестве жизни больных и их близких, но и негативно влияют на социально-экономическое благосостояние общества. Именно поэтому аллергические заболевания следует рассматривать как глобальную проблему здравоохранения. Тем не менее, несмотря на тревожные тенденции, помощь таким пациентам сегодня фрагментарна и далека от идеала даже в развитых странах. Например, отсутствует или недоступна специализированная аллергологическая помощь, пациенты с аллергиями часто оказываются в ведении врачей других профилей — дерматологов, пульмонологов, отоларингологов.

В России — схожие настораживающие тенденции: распространённость аллергии в зависимости от климато-географических зон колеблется от 17,5 до 35%. В первой тройке аллергических заболеваний по обращаемости лидируют респираторные проявления аллергии: бронхиальная астма (37,2%), аллергический ринит (26,69%) и аллергический риноконъюнктивит (16%).

Благодаря доступному современному лечению число случаев тяжёлого течения бронхиальной астмы в нашей стране снижается. Число пациентов, страдающих респираторной аллергией и хронической рецидивирующей крапивницей, наоборот, стабильно растёт. При этом собрать точные данные по количеству больных различными аллергопатологиями до сих пор проблематично. Так, согласно официальным данным регистра Минздрава России, заболеваемость аллергическим ринитом в России составляет менее 1%. Выборочные данные эпидемиологических исследований демонстрируют совсем другую картину — 17–25%. Налицо гиподиагностика, обусловленная недоступностью специализированной помощи, низкой осведомлённостью врачей первичного звена, несвоевременным обращением пациентов за помощью, «выпадением» больных из медицинской статистики в случае лёгкого течения заболевания и другими причинами.

Несовершенство статистики — не единственная проблема российской службы аллергологической помощи.

Имеются серьёзные трудности в плане диагностики *in vitro*. После ухода с российского рынка иностранных компаний, обеспечивающих реализацию золотого стандарта определения специфических IgE, мы вынуждены работать с тест-системами, чувствительность и специфичность которых оставляют желать лучшего. По-прежнему отсутствуют диагностические аллергены (бытовые, пищевые) для тестирования. Из-за удалённости многих пациентов от крупных городов, где доступны инъекционные формы аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ), и дорогостоящие её сублингвальной формы, процент назначаемости АСИТ остаётся низким — 23,7%, а ведь этот метод позволяет сформировать многолетнюю ремиссию и обеспечить пациенту полноценную жизнь. Кроме того, на настоящий момент пыльцевой мониторинг проводится только в 12 субъектах Российской Федерации, а экологический — в 14. Наличие этих данных позволяет в том числе заранее принять профилактические меры и облегчить симптомы поллиноза и других аллергических заболеваний.

Критическими остаются и вопросы медикаментозного и инструментального обеспечения: повсеместно фиксируется отсутствие диагностических аллергенов всех видов и пролонгированных аллергенов для АСИТ, гистамина дигидрохлорида 0,01%, аутоинжекторов с адреналином (шприц-ручек), аппликационных тестов (патч-тестов). Обеспокоенность медицинского сообщества вызывает привычная дефектура лекарственных средств, в частности иммуноглобулинов для заместительной терапии у больных первичными иммунодефицитами, что напрямую сказывается на эффективности лечения.

Эти ключевые проблемы находятся в постоянном фокусе внимания Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ).

РААКИ является ведущей научной и профессиональной организацией в области аллергологии и клинической иммунологии в России. Эксперты РААКИ активно содействуют совершенствованию помощи пациентам, участвуют в фундаментальных исследованиях и переводческой деятельности, в просвещении и коммуникациях, связанных с исследовательскими данными.

Понимая, что качество и доступность современной медицинской помощи — главный инструмент, который позволит взять эпидемию аллергии в России под контроль, эксперты РААКИ сегодня определяют три основные задачи.

В первую очередь, необходимо повысить уровень ранней диагностики и выявления пациентов с аллергическими заболеваниями. Это позволит специалистам своевременно проводить лечение, в том числе АСИТ. Для этого необходимо повышать качество помощи врачей первичного звена и квалификацию врачей-аллергологов. Во-вторых, важно организовать для медицинских специалистов постоянный образовательный процесс с учётом новых научных и клинических данных. В-третьих, поскольку аллергия является междисциплинарным заболеванием, сведения о ней должны получать врачи разных профилей. Более

того, междисциплинарное практическое взаимодействие специалистов должно стать повсеместным.

С момента создания в 1994 году РААКИ последовательно реализует шаги, позволяющие аккумулировать и распространять знания об аллергологии и иммунологии в медицинском сообществе, гармонизировать взаимодействие фундаментальной науки и клинической практики и оптимизировать лечение пациентов. Так, для повышения осведомлённости врачей разных профилей о проблеме аллергии РААКИ обучает медицинских специалистов в рамках регулярных школ по лекарственной аллергии, АСИТ, наследственному ангиоотёку и другим темам. На сайте РААКИ работает чат поддержки врачей аллергологов-иммунологов.

В результате совместной работы РААКИ и ряда российских профессиональных медицинских и общественных организаций разработаны клинические рекомендации по основным аллергическим заболеваниям, которые одобрены Минздравом России и размещены на сайте ведомства. На основе клинических рекомендаций экспертами РААКИ разрабатываются стандарты оказания медицинской помощи при аллергических заболеваниях. Наша Ассоциация регулярно выпускает руководства и рекомендации по различным аспектам аллергопатологий как для врачей, так и для пациентов, а также издаёт «Российский аллергологический журнал».

Центральным событием в работе Ассоциации являются организация и проведение ежегодных международных конгрессов по аллергологии и клинической иммунологии, на открытых площадках которых медицинские специалисты со всего мира могут ознакомиться с последними тенденциями этой сферы, проверить и повысить качество своих знаний, поделиться опытом.

В 2019 году нами учреждена Премия «Российского аллергологического журнала» имени Андрея Дмитриевича Адо, цель которой — поощрение лучших практических врачей, научных работников, общественных и профессиональных организаций, внедряющих инновационные проекты в области аллергологии и иммунологии.

## ОБ АВТОРЕ

**Ильина Наталья Ивановна**, 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

Эффективная работа службы аллергологической помощи возможна только при активном взаимодействии врачей, учёных, пациентов, представителей общественных объединений и государственных ведомств. Именно поэтому эксперты РААКИ постоянно находятся в рабочем контакте с Министерством здравоохранения, Роспотребнадзором, Министерством промышленности и торговли России.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Только при условии комплексного поступательного решения вышеназванных проблем всеми участниками этой сферы эпидемия аллергии в России может стать предсказуемой и управляемой.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**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 (разработка концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовка статьи, одобрение финальной версии 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.

## AUTHOR'S 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

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1533>

# Эффективность анти-IgE-терапии аллергического ринита у больных тяжёлой атопической бронхиальной астмой и сопутствующим аллергическим ринитом в реальной клинической практике

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

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Препарат омализумаб, связывая IgE у больных атопической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, способен улучшать клинико-функциональные показатели и качество жизни пациентов.

**Цель** — оценить эффективность анти-IgE-терапии у пациентов с аллергическим ринитом, получающих лечение омализумабом по поводу сопутствующей тяжёлой атопической бронхиальной астмы, в условиях реальной клинической практики.

**Материалы и методы.** Открытое неинтервенционное проспективное нерандомизированное исследование по оценке эффективности омализумаба при аллергическом рините проводилось в Свердловской области в октябре 2021 года на основе регионального регистра взрослых больных тяжёлой бронхиальной астмой, имеющих хронические воспалительные заболевания носа и получающих таргетную терапию. Динамика состояния пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями носа оценивалась по опросникам SNOT-22 (Sino-nasal outcome test 22) и ВАШ (визуальная аналоговая шкала) исходно, через 4 и 12 мес терапии омализумабом. Оценивался также уровень эозинофилов периферической крови до и после 4 мес лечения омализумабом.

**Результаты.** В исследование было включено 26 пациентов. При оценке тяжести назальных симптомов с помощью опросника SNOT-22 исходно и спустя 4 мес приёма омализумаба выявлено статистически значимое уменьшение степени тяжести симптомов ( $p < 0,001$ ): исходно —  $46,85 \pm 22,04$  баллов (95% доверительный интервал 37,94–55,75), спустя 4 мес —  $30,65 \pm 14,81$  баллов (95% ДИ 24,67–36,64). По опроснику SNOT-22 до терапии и спустя 4 и 12 мес выявлено статистически значимое улучшение ( $p = 0,001$ ) — 47,5 ( $Q_1$ – $Q_3$ : 35,7–59,3), 30,4 ( $Q_1$ – $Q_3$ : 22,1–38,1) и 24,9 ( $Q_1$ – $Q_3$ : 16,9–32,9) баллов соответственно. По шкале ВАШ наблюдалось улучшение контроля симптомов ринита: до терапии — 8,0 баллов ( $Q_1$ – $Q_3$ : 6,2–9,0), спустя 4 мес — 5,0 баллов ( $Q_1$ – $Q_3$ : 3,2–5,8), через 12 мес лечения — 5,0 баллов ( $Q_1$ – $Q_3$ : 4,0–6,8). Уровень эозинофилов ( $n = 16$ ) снизился с  $510,9 \pm 317,9$  кл/мкл (95% ДИ 341,5–680,3) до  $327,4 \pm 217,7$  кл/мкл (95% ДИ 211,4–443,5) через 4 мес анти-IgE-терапии ( $p < 0,041$ ).

**Заключение.** Омализумаб в реальной клинической практике продемонстрировал улучшение контроля над симптомами ринита и повышение качества жизни у больных аллергическим ринитом с сопутствующей тяжёлой атопической бронхиальной астмой, что сопровождалось статистически значимым снижением уровня эозинофилии периферической крови, во многом определяющей степень тяжести воспаления дыхательных путей и клинических проявлений аллергического ринита и бронхиальной астмы.

**Ключевые слова:** аллергический ринит; тяжёлая бронхиальная астма; омализумаб; SNOT-22; ВАШ.

## Как цитировать

Киселева Д.В., Бельтюков Е.К., Наумова В.В. Эффективность анти-IgE-терапии аллергического ринита у больных тяжёлой атопической бронхиальной астмой и сопутствующим аллергическим ринитом в реальной клинической практике // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 3. С. 289–298. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1533>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1533>

# The effectiveness of anti-IgE therapy for allergic rhinitis in patients with severe atopic bronchial asthma and concomitant allergic rhinitis in real clinical practice

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

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Omalizumab, by binding immunoglobulin (Ig) E in patients with atopic asthma, can improve clinical and functional parameters and patients' quality of life.

**AIM:** To evaluate the efficacy of anti-IgE therapy in patients with allergic rhinitis treated with omalizumab for concomitant severe atopic asthma in real clinical practice

**MATERIALS AND METHODS:** This open, non-interventional, prospective, and non-randomized study in real clinical practice was conducted in the Sverdlovsk region in October 2021 based on a regional registry of adult patients with severe asthma with chronic nasal inflammatory diseases and receiving targeted therapy. Dynamics of nasal symptoms were assessed using the Sino-nasal-outcome test 22 (SNOT-22) questionnaire and visual analog scale (VAS) initially and after 4 and 12 months of omalizumab therapy. Peripheral blood eosinophil level was assessed before and after 4 months of omalizumab therapy.

**RESULTS:** The study included 26 patients. Assessment of nasal symptoms dynamics using the SNOT-22 questionnaire at baseline and after 4 months of omalizumab therapy revealed a decreased severity of symptoms ( $p < 0.001$ ) of  $46.85 \pm 22.04$  points at baseline (95% confidence interval [CI]: 37.94–55.75) and  $30.65 \pm 14.81$  points after 4 months (95% CI: 24.67–36.64). Additionally, improvement in SNOT-22 questionnaire score was revealed in 18 patients treated with omalizumab during 12 months, with 47.5 points before therapy ( $Q_1$ – $Q_3$ : 35.7–59.3), 30.4 points after 4 months ( $Q_1$ – $Q_3$ : 22.1–38.1), and 24.9 points after 12 months ( $Q_1$ – $Q_3$ : 16.9–32.9) ( $p = 0.001$ ). Improvement in rhinitis symptoms control was observed according to the VAS scale, with 8.0 points before therapy ( $Q_1$ – $Q_3$ : 6.2–9.0), 5.0 points after 4 months ( $Q_1$ – $Q_3$ : 3.2–5.8), and 5.0 points after 12 months of treatment ( $Q_1$ – $Q_3$ : 4.0–6.8). The eosinophil levels ( $n = 16$ ) decreased from  $510.9 \pm 317.9$  cells/ $\mu$ l (95% CI: 341.5–680.3) to  $327.4 \pm 217.7$  cells/ $\mu$ l (95% CI: 211.4–443.5) after 4 months of anti-IgE therapy ( $p < 0.041$ ).

**CONCLUSIONS:** Omalizumab in real clinical practice has demonstrated improvement of rhinitis symptoms and quality of life in patients with allergic rhinitis with concomitant severe atopic asthma. Additionally, a statistically significant decrease in peripheral blood eosinophils level was observed, which largely determines airway inflammation severity and clinical manifestations of allergic rhinitis and bronchial asthma.

**Keywords:** allergic rhinitis; severe bronchial asthma; omalizumab; SNOT-22; VAS.

## To cite this article

Kiseleva DV, Beltyukov EK, Naumova VV. The effectiveness of anti-IgE therapy for allergic rhinitis in patients with severe atopic bronchial asthma and concomitant allergic rhinitis in real clinical practice. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(3):289–298. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1533>

## ОБОСНОВАНИЕ

Аллергический ринит (АР) является наиболее распространённым хроническим воспалительным заболеванием верхних дыхательных путей: в мире АР страдает от 4 до 32% населения, в России — 10–24% [1]. Наиболее часто АР сочетается с бронхиальной астмой: заболевания являются коморбидными, связаны патофизиологически и эпидемиологически, характеризуются сенсibilизацией с выработкой IgE к аэроаллергенам [2]. Бронхиальная астма выявляется у 15–38% пациентов с АР, в то же время 55–85% пациентов с бронхиальной астмой отмечают симптомы АР [3].

Для АР характерны чихание, заложенность носа, ринорея, постназальный затёк, кашель. Помимо местных симптомов, у многих пациентов с АР и хроническим риносинуситом отмечаются головная боль, утомляемость, нарушение качества сна, потеря обоняния, а также когнитивные расстройства, что значительно снижает качество жизни и работоспособность [4–8].

В данной работе представлен анализ влияния анти-IgE-терапии омализумабом на течение АР у пациентов, получающих таргетную терапию по поводу основного заболевания — тяжёлой атопической бронхиальной астмы.

**Цель исследования** — оценить эффективность анти-IgE-терапии у пациентов с АР, получающих лечение омализумабом по поводу сопутствующей тяжёлой атопической бронхиальной астмы в условиях реальной клинической практики.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено открытое неинтервенционное проспективное нерандомизированное исследование эффективности омализумаба в реальной клинической практике. Исследование проводилось без контрольной группы, методом сравнения связанных совокупностей (анализ «до-после»).

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** пациенты из территориального регистра больных тяжёлой бронхиальной астмой (ТБА), у которых диагностирован сопутствующий АР.

Пациенты с ТБА включались в регистр, утверждённый приказом Министерства здравоохранения Свердловской области (МЗ СО) от 28.08.2019 № 1670-п, на основании приказа МЗ СО от 24.01.2014 № 64-п «Об организации оказания медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю “аллергология и иммунология”»<sup>1</sup> и приказа МЗ СО и Территориального фонда обязательного медицинского страхования СО от 23.01.2015 № 73-п/17 «О формировании и ведении территориальных регистров пациентов

с отдельными заболеваниями, требующими применения дорогостоящих лекарственных препаратов»<sup>2</sup>. В Тарифном соглашении по обязательному медицинскому страхованию СО от 28.12.2019, приложение № 13<sup>3</sup>, была произведена разгруппировка клинико-статистических групп, что позволило децентрализовать таргетную терапию больным ТБА.

**Критерии исключения:** пациенты без диагноза АР; опухоли придаточных пазух носа; пациенты, проходившие курс лучевой терапии области головы и шеи; перфорации носовой перегородки; перелом носа в предшествующие 3 мес; пациенты с неоперированной гипертрофией аденоидов в анамнезе, а также лица моложе 18 лет.

### Продолжительность исследования

В анализ вошли пациенты с АР ( $n=26$ ), набранные в регистр больных ТБА с июня 2018 по январь 2021 г. Каждый пациент проходил оценочные визиты до начала терапии, на 4-м (Месяц 4) и 12-м (Месяц 12) месяцах терапии. Таким образом, на момент анализа данных (октябрь 2021 года) 18 пациентов прошли оценочные визиты: исходный, Месяц 4 и Месяц 12; 26 пациентов — исходный и Месяц 4. Оценка динамики уровня среднего количества эозинофилов проведена у 16 пациентов, так как не все организации, на базе которых проходило лечение и наблюдение, смогли выполнить общий анализ крови с подсчётом количества эозинофилов.

У всех включённых в исследование пациентов диагноз АР был поставлен не менее чем за 1 год до исследования на основании положительного аллергологического анамнеза в сочетании с положительными кожными аллерготестами, или на основании сочетания положительного аллергоанамнеза и положительного клинически значимого специфического IgE, или положительного аллергоанамнеза в сочетании с положительным тестом на ингаляционные аллергены Фадиатоп.

### Описание медицинского вмешательства

Диагноз ТБА устанавливался на основании критериев Европейского респираторного общества и Американского торакального общества (European Respiratory Society and American Thoracic Society, ATS/ERS, 2014) [9] с последующими изменениями [10, 11]. Это пул больных, у которых астма остаётся неконтролируемой, несмотря на терапию высокими дозами ингаляционных глюкокортикоидов / длительно действующих  $\beta_2$ -адреноагонистов (ступени 4 или 5 по GINA — критерии Глобальной инициативы по борьбе с астмой) для поддержания контроля заболевания при высокой приверженности к лечению, терапии

<sup>2</sup> Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/429068863>. Дата обращения: 15.01.2022.

<sup>3</sup> Приложение 13 к Тарифному соглашению по ОМС от 28.12.2019 «Перечень КСГ, коэффициенты относительной затратоёмкости и тарифы на случай лечения по клинико-статистическим группам в условиях дневного стационара с 01.01.2020. Режим доступа: [https://www.glabvukh.ru/npd/edoc/81\\_10832805](https://www.glabvukh.ru/npd/edoc/81_10832805). Дата обращения: 15.01.2022.

<sup>1</sup> Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/561508478>. Дата обращения: 15.01.2022.

сопутствующих заболеваний, или больных, утрачивающих контроль над астмой при попытке снизить объём терапии.

Аллергический фенотип ТБА устанавливался на основании положительного аллергологического анамнеза в сочетании с положительными кожными аллерготестами, или на основании положительного аллергоанамнеза в сочетании с положительным клинически значимым специфическим IgE, или положительного аллергоанамнеза в сочетании с положительным тестом на ингаляционные аллергены Фадиатоп.

Смешанный фенотип ТБА устанавливался при наличии у пациентов аллергического и неаллергического (поздний дебют астмы, наличие хронического риносинусита с полипами носа) компонента заболевания.

АР определялся по данным клинко-аллергологического обследования, согласно клиническим рекомендациям по АР, утверждённым в 2018 г. с последующими изменениями [12, 13]. *Критерии диагноза:* наличие 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, развивающиеся под действием аллергена [13]; или наличие положительного аллергологического анамнеза в сочетании с положительными кожными аллерготестами; или сочетание положительного аллергоанамнеза и положительного клинически значимого специфического IgE; или положительный аллергоанамнез в сочетании с положительным тестом на ингаляционные аллергены Фадиатоп. Для оценки выраженности симптомов, оценки контроля заболевания использовали следующие инструменты: опросник SNOT-22 (Sino-nasal outcomes test 22) и ВАШ (визуальная аналоговая шкала).

Хронический риносинусит с носовыми полипами (ХРсПН) и без полипов (ХРбПН) определялся по данным анамнеза и объективным данным (симптомы в течение 6 мес и более: стойкая заложенность носа и затруднение носового дыхания, возможная anosmia, скудные выделения из носа), осмотра оториноларинголога (проведение передней и задней риноскопии) и компьютерной томографии придаточных пазух носа (снижение пневматизации пазух носа за счёт утолщённой полипозной слизистой оболочки при ХРсПН).

Фадиатоп — сбалансированная смесь ингаляционных аллергенов для скрининга атопии; единица измерения: PAU/l (Phadia arbitrary units). Исследование проведено с помощью автоматического анализатора для тестирования аллергии и аутоиммунитета Phadia ImmunoCAP 250 (Phadia AB, Швеция).

Определялся уровень общего IgE для назначения омализумаба, подбора его дозы; единица измерения: МЕ/мл. Исследование проводилось с помощью иммунохимического анализатора IMMULITE 2000 XPi (Siemens Healthcare Diagnostics, США-Германия).

Осуществлялся подсчёт абсолютного количества эозинофилов (биомаркер Т2-воспаления); единица измерения:

кл/мкл. Исследование проводилось с помощью гематологического анализатора Sysmex XN 1000 (Sysmex, Япония).

Шкала ВАШ использовалась для оценки уровня контроля симптомов АР в динамике посредством определения размера непрерывной 10-сантиметровой горизонтальной линии, отражающей степень выраженности симптомов АР в диапазоне от 0 до 10 см. При анализе шкалы ВАШ полученные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q_1$ – $Q_3$ ).

Опросник SNOT-22 применяли в динамике для оценки тяжести назальных симптомов и их влияния на качество жизни. Анкета состоит из 22 вопросов, разделённых на 2 части: 12 вопросов исследуют физические симптомы (ринологические, ушные и лицевые), 10 вопросов — качество жизни (функция сна и психологические проблемы). Ответы на вопросы оцениваются по шкале от 0 до 5 баллов, где 0 определяет отсутствие симптомов/проблем, а 5 баллов — максимально выраженные симптомы/проблемы. Минимальное суммарное количество баллов по опроснику — 0, максимальное — 110. Применение SNOT-22 в повседневной клинической практике даёт возможность клиницисту получить больше информации и облегчает диагностику и лечение [14].

Препарат омализумаб назначали пациентам с атопическим фенотипом бронхиальной астмы согласно инструкции, дозу препарата рассчитывали индивидуально для каждого пациента с учётом массы тела и уровня общего IgE, кратность приёма также была индивидуальной, каждые 2–4 нед.

## Основной исход исследования

В качестве первичной конечной точки эффективности терапии омализумабом оценивали изменение баллов по ВАШ и опроснику SNOT-22.

## Дополнительные исходы исследования

Вторичной конечной точкой был уровень эозинофилов периферической крови.

## Анализ в подгруппах

В исследовании также были сформированы подгруппы: пациенты с АР и АР с сочетанием фенотипов хронических воспалительных заболеваний носа (ХВЗН): АР+ХРсПН, АР+ХРбПН.

## Методы регистрации исходов

На каждом оценочном визите пациенты заполняли опросники SNOT-22 и ВАШ; выполнялся клинический анализ крови с подсчётом количества эозинофилов.

## Этическая экспертиза

Создание и ведение регистра больных тяжёлой бронхиальной астмой было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (Екатеринбург,

Россия, протокол № 8 от 25.10.2019). При включении в регистр все пациенты подписывали информированное согласие на использование их медицинских данных в научных целях. Общее одобрение клинического исследования получено от локального этического комитета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (Екатеринбург, Россия, протокол № 8 от 20.11.2020). Исследование проводилось согласно принципам Хельсинкской декларации.

## Статистический анализ

*Принципы расчёта размера выборки.* Размер выборки предварительно не рассчитывался.

*Методы статистического анализа данных.* Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.5.8 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Уровень значимости был установлен при  $p < 0,05$ .

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q_1$ – $Q_3$ ).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Для сравнения трёх и более связанных групп по нормально распределённому количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью следа Пилла (Pillai's Trace). Апостериорный анализ проводился с помощью парного t-критерия Стьюдента с поправкой Холма.

При сравнении трёх и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера–Имана с поправкой Холма.

При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

На момент проведения анализа в октябре 2021 г. в регистре было 42 пациента с ТБА, получавших омализумаб, из них 4 пациента по разным причинам прекратили лечение до достижения 4 мес анти-IgE-терапии; 7 человек получали терапию несколько лет, но опросники на первом году лечения не заполняли, что делало невозможным оценку эффективности с помощью выбранных методов; ещё 5 (11,9%) человек не имели симптомов АР. Таким образом, 26 пациентов регистра получали омализумаб не менее 4 мес, из них 18 —  $\geq 12$  мес.

### Основные результаты исследования

Среди пациентов регистра, получавших омализумаб ( $n=26$ ), преобладали женщины (92,3%), большинство пациентов (84,6%) имели аллергический фенотип бронхиальной астмы. Средний возраст составил 46,3 года ( $Q_1$ – $Q_3$ : 41,1–51,6). Аллергический ринит как монозаболевание встречался в большинстве случаев — у 16 (61,5%) пациентов, АР+ХРсПН — у 9 (34,65%), АР+ХРбПН — у 1 (3,85%); табл. 1.

**Таблица 1.** Характеристика пациентов регистра тяжёлой бронхиальной астмы и сопутствующего аллергического ринита, получающих омализумаб

**Table 1.** Characteristics of patients in the register with severe asthma and allergic rhinitis receiving omalizumab

Показатели	Всего $n=26$ (%)	АР $n=16$ (%)	АР+ХРсПН $n=9$ (%)	АР+ХРбПН $n=1$ (%)
Мужчины, $n$ (%)	2 (7,7)	1 (6,2)	1 (11,1)	0 (0,0)
Женщины, $n$ (%)	24 (92,3)	15 (93,8)	8 (88,9)	1 (100,0)
Средний возраст, лет, Me ( $Q_1$ – $Q_3$ )	46,3 (41,1–51,6)	46 (38,8–50,2)	47,0 (46,0–59,0)	65,0 (65,0–65,0)
Фенотип БА J45.0, $n$ (%)	22 (84,6)	15 (93,8)	7 (77,8)	0 (0,0)
Фенотип БА J45.8, $n$ (%)	4 (15,4)	1 (6,2)	2 (22,2)	1 (100,0)
Другая сопутствующая аллергопатология (АтД, АК), $n$ (%)	12 (46,15)	5 (31,2)	6 (66,7)	1 (100)
Общий IgE, МЕ/л, Me ( $Q_1$ – $Q_3$ )	195,0 (105,00–348,90)	260,4 (91,0–452,65)	130,8 (126,0–202,43)	201 (201,0–201,0)
Фадиатоп, PAU/l, Me ( $Q_1$ – $Q_3$ )	4,6 (1,98–7,58) $n=17$	4,41 (2,6–6,53) $n=10$	6,12 (2,65–9,65) $n=6$	0,89 (0,89–0,89)

**Примечание.** АР — аллергический ринит; ХРсПН — хронический риносинусит с полипами носа; ХРбПН — хронический риносинусит без полипов носа; БА — бронхиальная астма; АтД — atopический дерматит; АК — аллергический конъюнктивит.

**Note:** АР — allergic rhinitis; ХРсПН — chronic rhinosinusitis with nasal polyps; ХРбПН — chronic rhinosinusitis without nasal polyps; БА — bronchial asthma; АтД — atopic dermatitis; АК — allergic conjunctivitis.

**Таблица 2.** Классификация хронических воспалительных заболеваний носа у пациентов регистра тяжёлой бронхиальной астмы, получающих омализумаб

**Table 2.** Classification of chronic inflammatory diseases of the nose in patients of the register of patients with severe bronchial asthma receiving omalizumab

Показатель	Категории	Всего n=26	Фенотип ХВЗН		
			АР n=16	АР+ХРсПН n=9	АР+ХР6ПН n=1
Сенсибилизация	Моносенсибилизация	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)
	Полисенсibilизация	25 (96,2)	16 (100,0)	8 (88,9)	1 (100,0)
Этиологический фактор	Круглогодичный АР	20 (76,9)	13 (81,2)	6 (66,7)	1 (100,0)
	Сезонный АР	6 (23,1)	3 (18,8)	3 (33,3)	0 (0,0)
Степень тяжести	Лёгкая	3 (11,5)	3 (18,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Средняя	18 (69,2)	10 (62,5)	7 (77,8)	1 (100,0)
	Тяжёлая	5 (19,2)	3 (18,8)	2 (22,2)	0 (0,0)
Характер течения	Интермиттирующий	5 (19,2)	2 (12,5)	2 (22,2)	1 (100,0)
	Персистирующий	21 (80,8)	14 (87,5)	7 (77,8)	0 (0,0)
Наличие полипов	Проведена полипотомия	4 (44,4)	0 (0,0)	4 (44,4)	0 (0,0)
	Имеются полипы	5 (55,6)	0 (0,0)	5 (55,6)	0 (0,0)

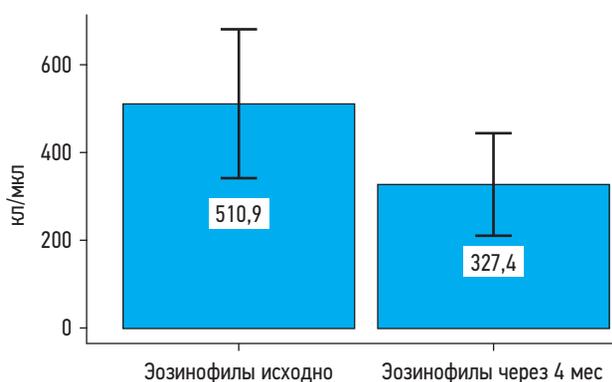
**Примечание.** ХВЗН — хронические воспалительные заболевания носа; АР — аллергический ринит; ХРсПН — хронический риносинусит с полипами носа; ХР6ПН — хронический риносинусит без полипов носа.

**Note:** ХВЗН — chronic inflammatory diseases of the nose; АР — allergic rhinitis; ХРсПН — chronic rhinosinusitis with nasal polyps; ХР6ПН — chronic rhinosinusitis without nasal polyps.

Средние значения Фадиатоп и общего IgE составили 4,6 RAU/l ( $Q_1-Q_3$ : 1,98–7,58) и 195 МЕ/мл ( $Q_1-Q_3$ : 105,00–348,90) соответственно.

У 96,2% ( $n=26$ ) пациентов преобладала полисенсibilизация. Моносенсибилизированным оказался 1 (3,8%) пациент. Чаще встречались круглогодичный АР ( $n=20$ ; 76,9%), среднетяжёлое ( $n=18$ ; 69,2%) или тяжёлое течение ( $n=5$ ; 19,2%). В группе пациентов с АР+ХРсПН ( $n=9$ ) полипотомия была проведена до начала анти-IgE-терапии у 4 пациентов (44,4%); на момент начала терапии полипы наблюдались у 5 пациентов (55,6%); табл. 2.

Исследование динамики уровня эозинофилов в периферической крови в результате анти-IgE-терапии выявило



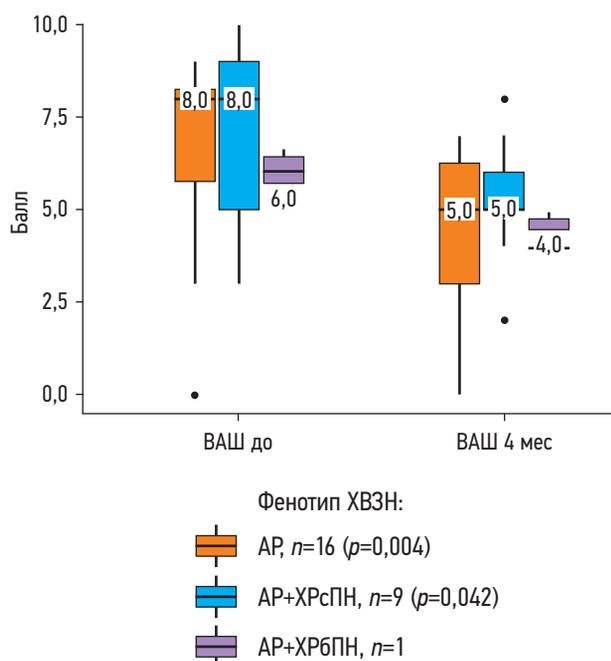
**Рис. 1.** Динамика уровня эозинофилов периферической крови на фоне лечения омализумабом.

**Fig. 1.** Dynamics of the level of peripheral blood eosinophils during treatment with omalizumab.

статистически значимое снижение эозинофилов на 4-м мес терапии по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,001$ ); рис. 1. На 12-м мес терапии статистически значимых различий выявить не удалось ( $p=0,717$ ) (используемый метод: критерий Фридмана).

Оценка уровня контроля АР проводилась по шкале ВАШ исходно и спустя 4 мес терапии, без/с учётом фенотипа ХВЗН (АР, АР+ХРсПН, АР+ХР6ПН). В группах без учёта ХВЗН ( $n=26$ ) показатель ВАШ исходно составил 8 баллов, спустя 4 мес терапии омализумабом — 5 баллов. С учётом фенотипирования в группах АР и АР+ХРсПН при оценке динамики ВАШ было установлено статистически значимое уменьшение показателя спустя 4 мес приёма анти-IgE-терапии ( $p=0,004$  и  $p=0,042$  соответственно) (используемый метод: критерий Уилкоксона), что свидетельствовало об улучшении контроля над симптомами АР. В группе АР средний показатель ВАШ до лечения составил 8 баллов ( $Q_1-Q_3$ : 5,0–8,2), спустя 4 мес от начала анти-IgE-терапии — 5 баллов ( $Q_1-Q_3$ : 3,0–6,2); в группе АР+ХРсПН ( $n=26$ ) отмечены аналогичные показатели — 8 ( $Q_1-Q_3$ : 5,0–9,0) и 5 ( $Q_1-Q_3$ : 5,0–6,0) баллов соответственно; рис. 2.

При оценке тяжести назальных симптомов и их влияния на качество жизни до анти-IgE-терапии и спустя 4 мес ( $n=26$ ) с помощью опросника SNOT-22 было выявлено статистически значимое уменьшение степени тяжести симптомов ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: парный t-критерий Стьюдента): исходно —  $46,85 \pm 22,04$  баллов (95% ДИ 37,94–55,75), спустя 4 мес —  $30,65 \pm 14,81$  баллов (95% ДИ 24,67–36,64). В группе пациентов с АР были выявлены



**Рис. 2.** Динамика показателей ВАШ (визуальной аналоговой шкалы) на фоне анти-IgE-терапии в зависимости от фенотипа хронического воспалительного заболевания носа ( $n=26$ ).

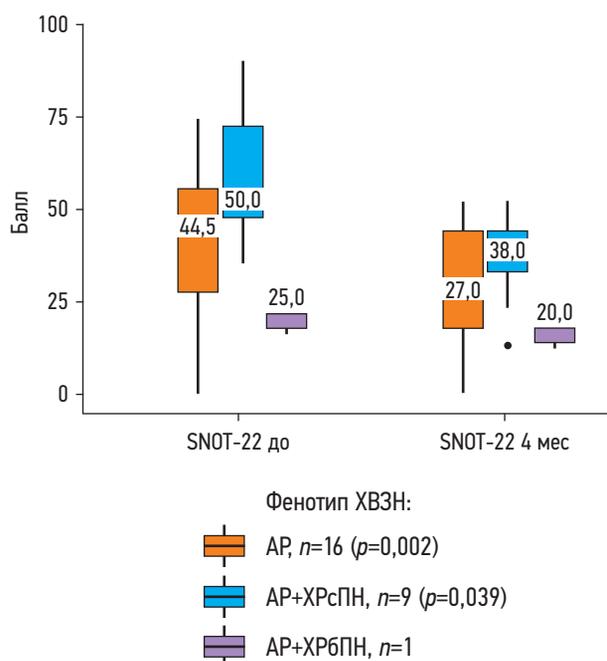
**Примечание.** Здесь и на рис. 3: ХВЗН — хронические воспалительные заболевания носа; АР — аллергический ринит; ХРсПН — хронический риносинусит с полипами носа; ХР6ПН — хронический риносинусит без полипов носа.

**Fig. 2.** Dynamics indicators of VAS (visual analog scale) during anti-IgE therapy depending on the phenotype of chronic inflammatory disease of the nose ( $n=26$ ).

**Note:** Here and in Fig. 3: ХВЗН — chronic inflammatory diseases of the nose; АР — allergic rhinitis; ХРсПН — chronic rhinosinusitis with nasal polyps; ХР6ПН — chronic rhinosinusitis without nasal polyps.

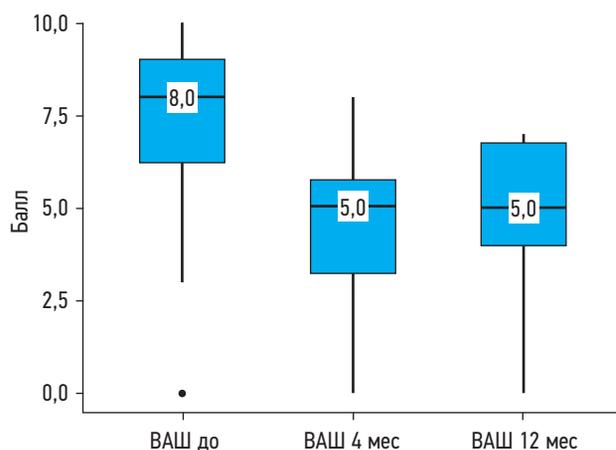
статистически значимые изменения ( $p=0,002$ ) (критерий Уилкоксона): исходно — 44,5 баллов ( $Q_1-Q_3$ : 27,2–55,2), спустя 4 мес терапии — 27 баллов ( $Q_1-Q_3$ : 17,5–44,0), что свидетельствовало об уменьшении тяжести симптомов АР и улучшении качества жизни пациентов. В группе АР+ХРсПН также были выявлены статистически значимые изменения ( $p=0,039$ ) (используемый метод: критерий Уилкоксона): исходно — 50 баллов ( $Q_1-Q_3$ : 47,0–72,0), спустя 4 мес терапии — 38 баллов ( $Q_1-Q_3$ : 33,0–44,0), свидетельствующие об уменьшении тяжести симптомов АР и улучшении качества жизни пациентов (рис. 3).

При анализе динамики показателей SNOT-22 и ВАШ «до-после» у пациентов без учёта фенотипа ХВЗН ( $n=18$ ), имевших данные этих измерений через 12 мес, определялось существенное снижение количества баллов, что свидетельствует о снижении выраженности симптомов, связанных с АР, и характеризует улучшение качества жизни пациентов. Показатель ВАШ до терапии составлял 8 баллов ( $Q_1-Q_3$ : 6,2–9,0), спустя 4 мес терапии — 5 баллов ( $Q_1-Q_3$ : 3,2–5,8), через 12 мес терапии — 5 баллов ( $Q_1-Q_3$ : 4,0–6,8) ( $p=0,001$ ); рис. 4.



**Рис. 3.** Динамика SNOT-22 на фоне анти-IgE-терапии в зависимости от фенотипа хронического воспалительного заболевания носа ( $n=26$ ).

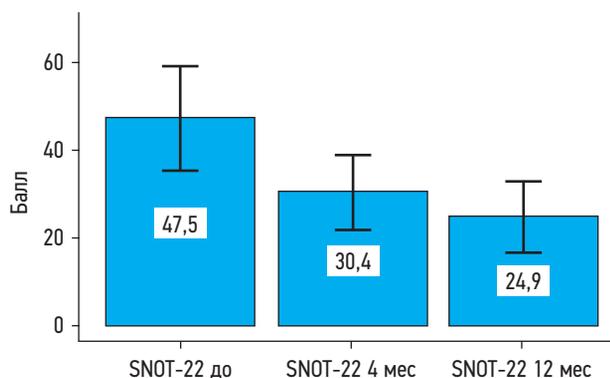
**Fig. 3.** Dynamics of scores SNOT-22 questionnaire on anti-IgE therapy depending on the phenotype of chronic inflammatory disease of the nose ( $n=26$ ).



**Рис. 4.** Динамика показателей ВАШ (визуальной аналоговой шкалы) на фоне анти-IgE-терапии через 4 и 12 мес ( $n=18$ ).

**Fig. 4.** Dynamics indicators of VAS (visual analog scale) during anti-IgE therapy after 4 and 12 months ( $n=18$ ).

При оценке динамики по опроснику SNOT-22 было выявлено статистически значимое уменьшение степени тяжести симптомов ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: критерий Фишера с повторными измерениями). SNOT-22 до терапии составлял 47,5 баллов ( $Q_1-Q_3$ : 35,7–59,3), спустя 4 мес терапии — 30,4 баллов ( $Q_1-Q_3$ : 22,1–38,1), через 12 мес терапии — 24,9 баллов ( $Q_1-Q_3$ : 16,9–32,9); рис. 5.



**Рис. 5.** Динамика SNOT-22 на фоне анти-IgE-терапии через 4 и 12 мес ( $n=18$ ).

**Fig. 5.** Dynamics of scores SNOT-22 questionnaire on anti-IgE therapy after 4 and 12 months ( $n=18$ ).

Проведён также анализ динамики симптомов ХВЗН отдельно по каждому пункту опросника SNOT-22 (рис. 6). Статистически значимое уменьшение симптомов отмечалось по большинству вопросов, что свидетельствует о высокой информативности опросника SNOT-22 в оценке динамики симптомов ХВЗН. Существенных изменений не выявлено по трём пунктам, отражающим симптомы риносинусита: заложенность ушей ( $p=0,152$ ), головокружение ( $p=0,169$ ), боль

или чувство распирания в области лица ( $p=0,085$ ), что, возможно, связано с незначительной долей в исследуемой группе ( $n=18$ ) пациентов с хроническим риносинуситом ( $n=7$ ).

### Дополнительные результаты исследования

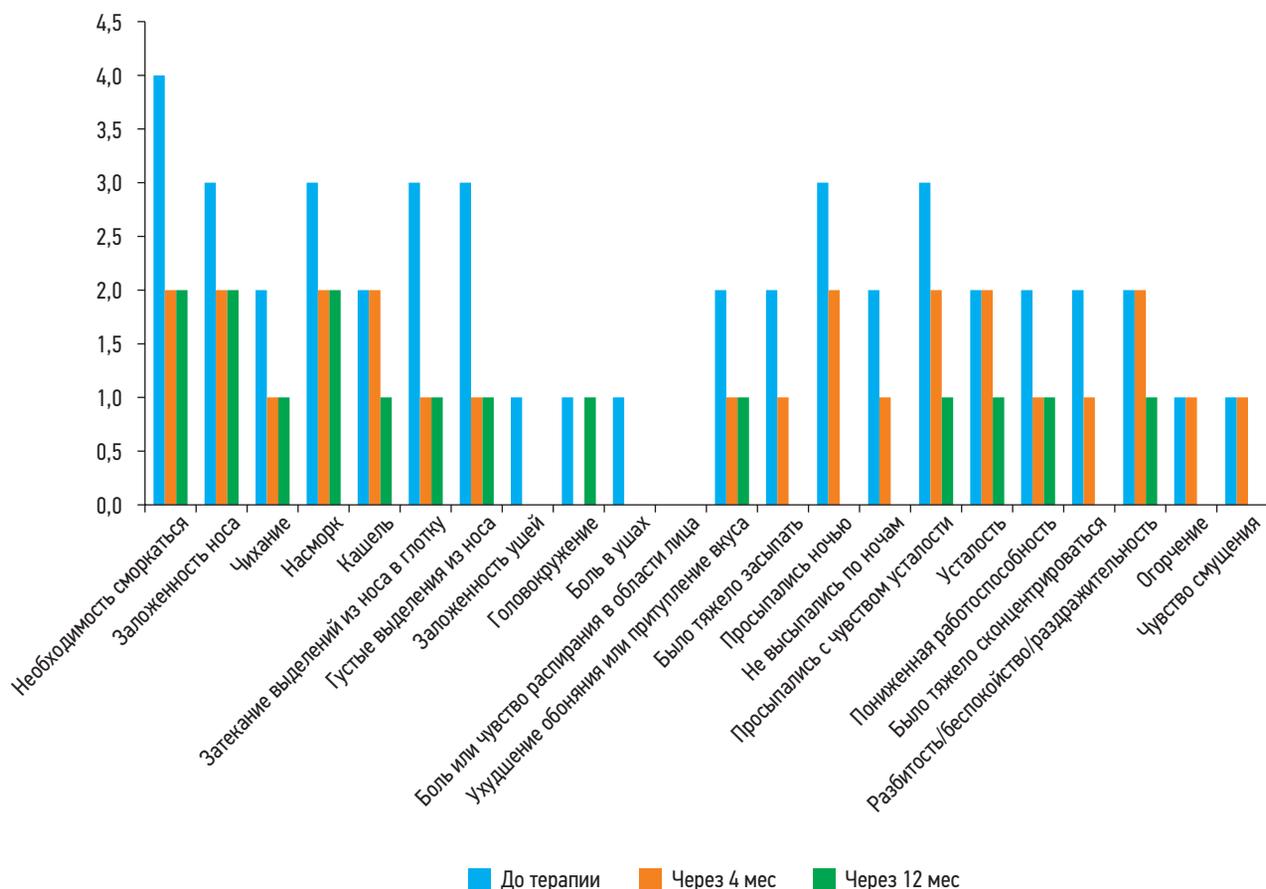
Дополнительных исходов исследования, эффектов терапии не зафиксировано.

### Нежелательные явления

В ходе исследования зафиксированы следующие нежелательные явления при введении первой дозы омализумаба: сонливость ( $n=1$ ), отёк в месте введения ( $n=1$ ), головная боль ( $n=2$ ), боль в месте введения препарата ( $n=2$ ). Все нежелательные явления были лёгкой степени тяжести, не требовали отмены препарата, разрешались самостоятельно в течение 1–2 сут.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование было нацелено на оценку эффективности омализумаба у пациентов с АР как сопутствующего заболевания, когда пациенты получали терапию по поводу ТБА. С этой целью мы использовали опросники SNOT-22 и ВАШ, также оценивали уровень эозинофилов периферической крови. Полученные результаты добавляю



**Рис. 6.** Динамика симптомов хронического воспалительного заболевания носа по опроснику SNOT-22 за 12 мес,  $n=18$ .

**Fig. 6.** Dynamics of symptoms of chronic inflammatory nasal diseases according to the SNOT-22 questionnaire for 12 months,  $n=18$ .

данных из реальной клинической практики к изучению эффективности препарата омализумаб, его влияния на течение сопутствующей патологии при лечении ТБА.

Нашу выборку из регистра в основном представили женщины (92,3%). В исследованиях, с количеством включённых пациентов 65–150, также преобладают женщины, но этот показатель гораздо ниже — от 54,8 до 66,9% [5, 6, 8]. Участники нашего исследования — это пациенты с различной степенью тяжести симптомов АР и смешанными фенотипами (АР+ХРСПН, АР+ХРБПН как сопутствующие заболевания ТБА), что необходимо учитывать при оценке результатов исследования. В исследовании [14], проводившемся с целью оценки выраженности симптомов и их влияния на качество жизни пациентов без фенотипирования хронического риносинусита с помощью опросника SNOT-22, средний балл составлял  $48,9 \pm 23,2$ , что было сопоставимо с нашими результатами (47,5 баллов;  $Q_1-Q_3$ : 35,7–59,3).

В исследовании с малой выборкой ( $n=11$ ) [15], в котором оценивалась эффективность омализумаба в отношении АР, средний показатель ВАШ на старте составлял 6,27 баллов, через 6 мес терапии — 2,9; в нашем случае показатели ВАШ до начала терапии — 8 баллов и 5 баллов через 4 и 12 мес лечения. Таким образом, в нашем исследовании также удалось проследить положительную динамику в отношении контроля над симптомами АР спустя 4 мес лечения, данные показатели сохранялись и через 12 мес на фоне проводимой терапии. Более высокие баллы, полученные при анализе ВАШ, по сравнению с работами коллег, вероятно, связаны с особенностями нашей выборки (пациенты с наличием сочетанных форм ХВЗН: АР+ХРСПН, АР+ХРБПН не исключались из исследования).

По числу эозинофилов в периферической (общей) крови нам удалось выявить статистически значимое снижение их количества в период до/через 4 мес, но на этапе анализа 4 и 12 мес статистически значимых изменений выявить не удалось из-за малой выборки, что считаем недостатком данного исследования.

### Ограничения исследования

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Полученная небольшая выборка пациентов не позволяет экстраполировать полученные результаты на генеральную совокупность в связи с малым числом наблюдений и отсутствием группы контроля, что обусловлено проведением исследования в реальной клинической практике.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., и др. Аллергический ринит // Российская ринология. 2020. Т. 28, № 4. С. 246–256. doi: 10.17116/rosrino202028041246
2. Dykewicz M.S., Hamilos D.L. Rhinitis and sinusitis // J Allergy Clin Immunol. 2010. Vol. 125, N 2, Suppl 2. P. S103–S115. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.989
3. Емельянов А.В., Ильина Н.И., Карнеева О.В., и др. Нерешенные вопросы ведения пациентов с тяжелым аллергическим

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях реальной клинической практики за один год анти-IgE-терапии омализумабом по поводу ТБА у больных с сопутствующим АР (среднетяжелый и тяжелый АР — 88,5%) наблюдалось существенное улучшение контроля над симптомами ринита, повышение качества жизни пациентов и снижение тяжести назальных симптомов по опросникам SNOT-22 и ВАШ. Клиническое улучшение сопровождалось статистически значимым снижением уровня эозинофилов в периферической крови через 4 мес анти-IgE-терапии, что может указывать на уменьшение выраженности эозинофильного воспаления, во многом определяющего степень тяжести астмы и сопутствующего АР.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**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: Д.В. Киселева — дизайн исследования, сбор, обработка и анализ полученных данных и литературных источников, написание текста статьи; Е.К. Бельтюков — концепция, организация и дизайн исследования, редактирование текста статьи; В.В. Наумова — сбор данных, написание и редактирование текста статьи.

### 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.** 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. D.V. Kiseleva — research design, collection, processing and analysis of income and literary sources, writing texts of the article; E.K. Belyukov — concept, organization and design of the study, editing the text of the article; V.V. Naumova — data collection, writing and editing the text of the article.

ринитом и полипозным риносинуситом. Возможности анти-IgE терапии // Российская оториноларингология. 2020. Т. 19, № 3. С. 88–99. doi: 10.18692/1810-4800-2020-3-88-99

4. Влайков А., Вичева Д., Димов П., Стоянов В. Оценка качества жизни пациентов с аллергическим ринитом // Российская ринология. 2016. Т. 24, № 1. С. 38–42. doi: 10.17116/rosrino201624138-42

5. Gaudin R.A., Hoehle L.P., Birkelbach M.A., et al. Assoziation zwischen kontrolle der allergischen rhinitis und

schlafqualität // HNO. 2017. Vol. 65, N 12. P. 987–992. doi: 10.1007/s00106-017-0398-9

6. Hoehle L.P., Speth M.M., Phillips K.M., et al. Association between symptoms of allergic rhinitis with decreased general health-related quality of life // *Am J Rhinol Allergy*. 2017. Vol. 31, N 4. P. 235–239. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4444

7. Mahdavinia M., Schleimer R.P., Keshavarzian A. Sleep disruption in chronic rhinosinusitis // *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017. Vol. 15, N 5. P. 457–465. doi: 10.1080/14787210.2017.1294063

8. Speth M.M., Hoehle L.P., Phillips K.M., et al. Treatment history and association between allergic rhinitis symptoms and quality of life // *J Med Sci*. 2019. Vol. 188, N 2. P. 703–710. doi: 10.1007/s11845-018-1866-2

9. 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

10. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, updated 2018. Режим доступа: <http://www.ginasthma.org>. Дата обращения: 15.01.2022.

11. 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: <http://www.ginasthma.org>. Дата обращения: 15.01.2022.

12. Аллергический ринит. Клинические рекомендации. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2018. Режим доступа: [https://nrcii.ru/docs/2.allergic\\_rhinitis.pdf](https://nrcii.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf). Дата обращения: 15.01.2022.

13. Аллергический ринит. Клинические рекомендации. 2020. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, Союз педиатров России. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1). Дата обращения: 15.01.2022.

14. Mozzanica F., Preti A., Gera R., et al. Cross-cultural adaptation and validation of the SNOT-22 into Italian // *Eur Arch Otorhinolaryngology*. 2017. Vol. 274, N 2. P. 887–895. doi: 10.1007/s00405-016-4313-x

15. Masieri S., Cavaliere C., Begvarfaj E., et al. Effects of omalizumab therapy on allergic rhinitis: a pilot study // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016. Vol. 20, N 24. P. 5249–5255.

## REFERENCES

1. Astafieva NG, Baranov AA, Vishneva EA, et al. Allergic rhinitis. *Russ Rhinology*. 2020;28(4):246–256. (In Russ). doi: 10.17116/rosrino202028041246

2. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S103–S115. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.989

3. Emelyanov AV, Iлина NI, Karneeva OV, et al. Unresolved issues of management of patients with severe allergic rhinitis and nasal polyposis. The possibilities of anti-IgE therapy. *Russ Otorhinolaryngology*. 2020;19(3):88–99. (In Russ). doi: 10.18692/1810-4800-2020-3-88-99

4. Vlaykov A, Vicheva D, Dimov P, Stoyanov V. Assessment of quality of life in patients with allergic rhinitis. *Russ Rhinology*. 2016;24(1):38–42. (In Russ). doi: 10.17116/rosrino201624138-42

5. Gaudin RA, Hoehle LP, Birkelbach MA, et al. Assoziation zwischen kontrolle der allergischen rhinitis und schlafqualität. *HNO*. 2017;65(12):987–992. doi: 10.1007/s00106-017-0398-9

6. Hoehle LP, Speth MM, Phillips KM, et al. Association between symptoms of allergic rhinitis with decreased general health-related quality of life. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31(4):235–239. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4444

7. Mahdavinia M, Schleimer RP, Keshavarzian A. Sleep disruption in chronic rhinosinusitis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(5):457–465. doi: 10.1080/14787210.2017.1294063

8. Speth MM, Hoehle L, Phillips KM, et al. Treatment history and association between allergic rhinitis symptoms and quality of life. *J Med Sci*. 2019;188(2):703–710. doi: 10.1007/s11845-018-1866-2

9. 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

10. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, updated 2018. Available from: <http://www.ginasthma.org>. Accessed: 15.01.2022.

11. Global Initiative for Asthma. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. V. 2.0, April 2019. Available from: <http://www.ginasthma.org>. Accessed: 15.01.2022.

12. Allergic rhinitis. Clinical recommendations. The Russian Association of Allergology and Clinical Immunology; 2018. (In Russ). Available from: [https://nrcii.ru/docs/2.allergic\\_rhinitis.pdf](https://nrcii.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf). Accessed: 15.01.2022.

13. Allergic rhinitis. Clinical recommendations. The Russian Association of Allergology and Clinical Immunology, National Medical Association of Otorhinolaryngologists, The Union of Pediatricians of Russia; 2020. (In Russ). Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1). Accessed: 15.01.2022.

14. Mozzanica F, Preti A, Gera R, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the SNOT-22 into Italian. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274 (2):887–895. doi: 10.1007/s00405-016-4313-x

15. Masieri S, Cavaliere C, Begvarfaj E, et al. Effects of omalizumab therapy on allergic rhinitis: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(24):5249–5255.

## ОБ АВТОРАХ

\* **Киселева Дарина Викторовна;**

адрес: Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7847-5415>;  
eLibrary SPIN: 9446-7866; e-mail: [darinakiseljova@mail.ru](mailto:darinakiseljova@mail.ru)

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

**Наумова Вероника Викторовна,** к.м.н.;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>;  
eLibrary SPIN: 8210-6478; e-mail: [nika.naumova@gmail.com](mailto:nika.naumova@gmail.com)

## AUTHORS' INFO

\* **Darina V. Kiseleva,** MD;

address: 3, Repina str., Ekaterinburg, 620028, Russia;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7847-5415>;  
eLibrary SPIN: 9446-7866; e-mail: [darinakiseljova@mail.ru](mailto:darinakiseljova@mail.ru)

**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](mailto:asthma@mail.ru)

**Veronika V. Naumova,** MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>;  
eLibrary SPIN: 8210-6478; e-mail: [nika.naumova@gmail.com](mailto:nika.naumova@gmail.com)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1534>

# Снижение спонтанной и индуцированной экспрессии CD203c базофилов после подкожной иммунотерапии аллергенами амброзии и полыни

Л.Ю. Барычева<sup>1</sup>, Л.В. Душина<sup>1, 2</sup>, С.С. Масальский<sup>3, 4</sup>, Ю.С. Смолкин<sup>3, 4, 5</sup>, Н.А. Козьмова<sup>1</sup>, Е.А. Куропатникова<sup>4, 5</sup><sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация<sup>2</sup> Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр, Ставрополь, Российская Федерация<sup>3</sup> Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, Москва, Российская Федерация<sup>5</sup> Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Тест активации базофилов (basophil activation test, BAT) отражает представленность IgE на поверхности клетки и может быть инструментом мониторинга эффективности аллергенспецифической иммунотерапии. Вероятно, уровень спонтанного и индуцированного аллергеном BAT может изменяться после эффективной подкожной иммунотерапии, что имеет клиническое значение.

**Цель** — определение маркеров активации базофилов у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав, при проведении подкожной иммунотерапии.

**Материалы и методы.** Исследование в реальной клинической практике (2 года, 60 пациентов с аллергическим ринитом, которым проводилась подкожная иммунотерапия аллергенами сорных трав в течение двух сезонов). Определяли долю базофилов, экспрессирующих CD203c, спонтанно и после экспозиции с триггерным аллергеном. BAT выполняли до лечения, после первого и второго курсов предсезонной подкожной иммунотерапии (0, 3, 15-й мес лечения). Эффективность подкожной иммунотерапии оценивалась по динамике шкалы симптомов RTSS (Rhinoconjunctivitis total symptom score) и медикаментозной оценки DMS (Daily medical score).

**Результаты.** Подкожная иммунотерапия водно-солевыми экстрактами была эффективна: медианы RTSS у пациентов после двух курсов снизились с 13,0 [10,0; 15,0] до 4,5 [3,00; 7,25] баллов ( $p < 0,001$ ), оценка DMS — с 2,0 [2,0; 2,0] до 1,0 [1,0; 2,0] балла ( $p < 0,001$ ). Спонтанный BAT оставался неизменным после первого курса аллергенспецифической иммунотерапии. Средние показатели BAT до терапии и после первого курса подкожной иммунотерапии не различались (8,15% [6,10; 11,9] и 9,0% [6,30; 12,0]). После второго курса лечения спонтанный BAT уменьшился (8,15% [6,10; 11,9] и 6,20% [4,27; 9,00],  $\chi^2=15,5$ ,  $p < 0,001$ ). BAT, индуцированные аллергенами, достоверно снижались уже после первого курса лечения. Суммарное изменение в общей группе составило для BAT с амброзией после первого курса подкожной иммунотерапии 11,25% (CI 95% 7,10; 15,10),  $p < 0,001$ . Суммарная разница в тесте индуцированного BAT к окончанию терапии достигла 8,63% (CI 95 5,30; 12,05),  $p < 0,001$ . После первого курса терапии аллергенами полыни показатели индуцированного BAT снизились на 12,0% (CI 95% 6,95; 17,90),  $p < 0,001$ , разница с первоначальными значениями после второго курса составила 9,67% (CI 95% 6,85; 15,90),  $p < 0,001$ .

**Заключение.** Подкожная иммунотерапия аллергенами амброзии и полыни была эффективна. Изменение спонтанного и индуцированного BAT связано с положительным эффектом от аллергенспецифической иммунотерапии.

**Ключевые слова:** аллергический ринит; аллергенспецифическая иммунотерапия; амброзия; полынь; тест активации базофилов.

## Как цитировать

Барычева Л.Ю., Душина Л.В., Масальский С.С., Смолкин Ю.С., Козьмова Н.А., Куропатникова Е.А. Снижение спонтанной и индуцированной экспрессии CD203c базофилов после подкожной иммунотерапии аллергенами амброзии и полыни // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 3. С. 299–316. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1534>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1534>

# Suppression spontaneous and induced expression of CD203c basophils after subcutaneous immunotherapy with ragweed and mugwort allergens

Liudmila Yu. Barycheva<sup>1</sup>, Liudmila V. Dushina<sup>1, 2</sup>, Sergey S. Masalskiy<sup>3, 4</sup>, Yuri S. Smolkin<sup>3, 4, 5</sup>, Natalia A. Kozmova<sup>1</sup>, Elena A. Kuropatnikova<sup>4, 5</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

<sup>2</sup> Stavropol Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center, Stavropol, Russian Federation

<sup>3</sup> Association Pediatric Allergist and Immunologist Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Scientific-Clinical Consultative Center of Allergology and Immunology, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Academy of Postgraduate Education of the Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The basophil activation test (BAT) reflects the presence of immunoglobulin E on the cell surface and can be a tool for monitoring the effectiveness of allergen-specific immunotherapy. Spontaneous and allergen-induced BAT levels may likely change after effective subcutaneous immunotherapy, and this is of clinical importance.

**AIMS:** To determine the basophil activation markers in patients sensitized to weed pollen during subcutaneous immunotherapy

**MATERIALS AND METHODS:** This clinical study of 2 years included 60 patients with allergic rhinitis who underwent subcutaneous immunotherapy with weed allergens for two seasons. The proportion of basophil-expressing CD203c, spontaneously and after exposure to a trigger allergen, was determined. BAT was performed before treatment and after the first and second courses of pre-season subcutaneous immunotherapy (0, 3, and 15 months of treatment). The effectiveness of subcutaneous immunotherapy was assessed by the dynamics of the symptom scale (Rhinoconjunctivitis total symptom score [RTSS]) and the drug assessment (Daily medical score [DMS]).

**RESULTS:** Subcutaneous immunotherapy with water-salt extracts was effective. The median RTSS in patients after two courses decreased from 13.0 [10.0; 15.0] to 4.5 [3.00; 7.25] points ( $p < 0.001$ ) and DMS score from 2.0 [2.0; 2.0] to 1.0 [1.0; 2.0] points ( $p < 0.001$ ). Spontaneous BAT remained unchanged after the first course of allergen-specific immunotherapy. The mean BAT values before therapy and after the first course of subcutaneous immunotherapy did not differ (8.15% [6.10; 11.9] vs. 9.0% [6.30; 12.0]). The spontaneous BAT decreased after the second course of treatment (8.15% [6.10; 11.9] vs. 6.20% [4.27; 9.00],  $\chi^2=15.5$ ,  $p < 0.001$ ). Allergen-induced BAT significantly decreased from the first year of treatment. The overall change in the total group for BAT with ragweed after the first course of subcutaneous immunotherapy was 11.25% (95% confidence interval [CI]: 7.10–15.10,  $p < 0.001$ ). The overall difference in the induced BAT test at the end of therapy reached 8.63% (95% CI: 5.30–12.05,  $p < 0.001$ ). The indices of induced BAT decreased by 12.0% after the first course of therapy with mugwort allergens (95% CI: 6.95–17.90,  $p < 0.001$ ), and the difference from the initial values after the second course was 9.67% (95% CI: 6.85–15.90,  $p < 0.001$ ).

**CONCLUSIONS:** Subcutaneous immunotherapy with ragweed and mugwort allergens was effective. The change in spontaneous and induced BAT is associated with a positive effect of allergen-specific immunotherapy.

**Keywords:** allergic rhinitis; allergen-specific immunotherapy; ragweed; mugwort; basophil activation test.

## To cite this article

Barycheva LYu, Dushina LV, Masalskiy SS, Smolkin YuS, Kozmova NA, Kuropatnikova EA. Suppression spontaneous and induced expression of CD203c basophils after subcutaneous immunotherapy with ragweed and mugwort allergens. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(3):299–316. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1534>

## ОБОСНОВАНИЕ

Распространённость пыльцевой аллергии в мире неуклонно растёт, что связано с увеличением концентрации парниковых газов в атмосфере и загрязнителей воздуха, способствующих увеличению концентрации пыльцевых зёрен и аллергенности пыльцы [1–3]. В европейских странах частота поллинозов составляет 30–40% [3, 4], в Российской Федерации — 13–38% [5]. Географической особенностью южных регионов России является сенсбилизация к пыльце сорных трав, достигающая 46% в отдельных областях [6, 7].

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) признана наиболее эффективным и стратегически обоснованным методом лечения пыльцевой аллергии [8]. Традиционные методы уступают АСИТ в долгосрочной эффективности, но позволяют контролировать симптомы более быстро. Антигистаминные препараты и топические стероиды составляют основу симптоматической терапии аллергического ринита (АР), в то время как АСИТ позволяет модифицировать течение заболевания, воздействуя на патогенез и формирование толерантности к причинному аллергену [9, 10]. Однако иммунологические механизмы АСИТ остаются не до конца изученными [11, 12]. Ведётся поиск надёжных биомаркеров, направленных на выявление потенциальных респондеров и прогнозирование эффективности АСИТ [13, 14].

Известно, что компонентразделённая алергодиагностика позволяет дифференцировать истинную и перекрёстную сенсбилизацию и выбирать для лечения причинный аллерген. Метод характеризуется высокой специфичностью, точностью, однако оценивает только правильность выбора аллергена, иммунный ответ пациента он предсказать не может [15, 16].

Показано, что тест активации базофилов (basophil activation test, BAT) имеет хорошую корреляцию с провокационными пробами и может эффективно использоваться при диагностике IgE-опосредованных заболеваний и мониторинге АСИТ [17]. Одним из основных механизмов АСИТ, определяющих эффективность BAT, является антигенспецифическая десенсбилизация базофилов и тучных клеток, сопровождающаяся уменьшением количества

гранул медиаторов и экспрессии маркеров активации [18]. Влияние АСИТ на активацию базофилов освещалось ранее, однако роль метода в отношении оценки эффекта терапии в отдельных группах остаётся неясной. Вследствие гетерогенных путей введения и различающихся на порядок курсовых доз аллергена динамика иммунологических маркеров аллергии при подкожной (ПКИТ) и сублингвальной иммунотерапии будет различной. Ранее нам удалось показать отсутствие изменения уровня специфического IgE после курса ПКИТ водно-солевыми аллергенами, что делает невозможным его использование в качестве предиктора при проведении ПКИТ [18].

**Цель исследования** — определение маркеров активации базофилов у пациентов, сенсбилизированных к пыльце сорных трав, при проведении ПКИТ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Экспериментальное одноцентровое открытое продольное плацебонеконтролируемое исследование.

На первом этапе работы проводили общеклиническое обследование пациентов с аллергией к пыльце сорных трав, кожные пробы с аэроаллергенами, определение специфических IgE к мажорным аллергенам амброзии, полыни, берёзы, тимофеевки, инициировали первый курс предсезонной ПКИТ (рис. 1). Второй курс ПКИТ возобновляли через год (3-й этап).

На втором и четвёртом этапах работы осуществляли мониторинг лабораторных и клинических показателей. Постановку BAT, определение специфических IgE к мажорным аллергенам амброзии и полыни выполняли перед началом ПКИТ, а также по завершении 1-го и 2-го предсезонных курсов ПКИТ, что соответствовало 0, 3 и 15-му мес лечения. Визиты к аллергологу для оценки эффективности лечения назначали через 6 и 18 мес от начала АСИТ (см. рис. 1).

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** пациенты с АР, сенсбилизированные к пыльце сорных трав, получавшие ПКИТ.

1-й этап	Общеклиническое обследование, кожные пробы, отбор пациентов, $n=60$ Определение общего IgE, специфического IgE к алергокомпонентам Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ), 1-й курс завершили 52 человека
2-й этап	Определение лабораторных маркеров по окончании 1-го курса АСИТ (через 3 мес), мониторинг клинических симптомов через 6 мес после АСИТ
3-й этап	Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ), 2-й курс завершили 43 человека Определение лабораторных маркеров по окончании 2-го курса АСИТ (через 15 мес), мониторинг клинических симптомов через 18 мес после АСИТ

**Рис. 1.** Дизайн исследования.

**Fig. 1.** Study design.

**Критерии не включения:** пациенты с противопоказаниями к назначению ПКИТ, повторными курсами ПКИТ в анамнезе, а также лица с выраженными аллергическими реакциями в процессе АСИТ и прекратившие ПКИТ.

### Условия проведения и продолжительность исследования

Работа выполнялась в течение 2 лет. Пациенты наблюдались в краевом клиническом консультативно-диагностическом центре г. Ставрополя (Россия) в период 2018–2020 гг.

### Описание медицинского вмешательства

Проводили два предсезонных курса ПКИТ с подкожным введением водно-солевых экстрактов пыльцевых аллергенов амброзии, полыни, тимopheевки, берёзы (ФГУП НПО «Микроген», Ставрополь); в соответствии с инструкцией к применению препарата использовались концентрации лечебного аллергена от  $10^{-6}$  до  $10^{-1}$ . Лечение начинали в январе-феврале и проводили в течение 3–4 мес до начала цветения растений. Использовалась классическая схема ПКИТ: начальный курс лечения при ПКИТ включал 32 инъекции аллергена, частоту введения препарата выбирали в зависимости от переносимости. Инъекции аллергена в разведении  $10^{-6}$ – $10^{-3}$  выполняли по инструкции с интервалом 1–2 дня. После достижения концентраций  $10^{-2}$ – $10^{-1}$  переходили на ритм введения 1 раз в 7 дней. Суммарная курсовая доза аллергена составила не менее 3300 PNU.

Выбор препарата осуществляли на основании кожных проб и показателей специфических IgE к мажорным аллергенам пыльцы. ПКИТ водно-солевым раствором амброзии получал 21 (35%) пациент, растворами аллергенов амброзии и полыни — 30 (50%), амброзии и тимopheевки — 7 (11,7%), амброзии и берёзы — 2 (3,3%). Препараты вводили в разные конечности с интервалом 30 мин. Первый курс ПКИТ завершён у 52 (86,7%) пациентов, второй курс — у 43 (71,7%).

Исследование не предполагало дополнительных медицинских вмешательств, кроме рекомендованных национальными клиническими руководствами по проведению

АСИТ. Дополнительно пациенты заполняли дневники симптомов, им выполнялся анализ крови для определения маркеров эффективности АСИТ.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

### Основной исход исследования

Для достижения поставленной цели определяли спонтанный и стимулированный аллергеном ВАТ перед началом, а также по окончании первого и второго курсов ПКИТ.

### Дополнительные исходы исследования

Для оценки эффективности терапии АР применяли шкалу симптомов RTSS (Rhinoconjunctivitis total symptom score) и шкалу ежедневного учёта лекарственных средств DMS (Daily medication score) [19]. В сезон пыления пациенты регистрировали выраженность клинических симптомов и объём лекарственной терапии в дневниках самонаблюдения. Во время визита врачом осуществлялся анализ 6 признаков заболевания: затруднение носового дыхания; чихание; ринорея; зуд в полости носа; слезотечение; зуд глаз. Подсчитывалось среднее количество баллов с учётом шкалы RTSS (0 баллов — отсутствие признака; 1 балл — минимальная; 2 балла — умеренная; 3 балла — максимально высокая выраженность симптомов). Количество баллов за сутки колебалось в пределах от 0 до 18 (табл. 1).

Учёт лекарственной терапии проводился по схеме: отсутствие приёма лекарственных средств — 0 баллов; системные или топические антигистаминные препараты или блокаторы лейкотриеновых рецепторов — 1 балл; интраназальные топические глюкокортикостероиды (ГКС) в качестве монотерапии или в комбинации с топическими или системными антигистаминными или антилейкотриеновыми препаратами — 2 балла; системные ГКС как монотерапия или в сочетании с топическими или системными антигистаминными средствами или блокаторами антилейкотриеновых рецепторов — 3 балла. Количество баллов за сутки составляло от 0 до 3 (табл. 2).

Терапевтический эффект ПКИТ оценивали после каждого сезона цветения по субъективной оценке пациента согласно шкале удовлетворённости терапией (по А.А. Адо),

**Таблица 1.** Шкала суммарной оценки симптомов риноконъюнктивита (Rhinoconjunctivitis total symptom score, RTSS)

**Table 1.** Scale of summary assessment of rhinoconjunctivitis symptoms (Rhinoconjunctivitis total symptom score, RTSS)

Признак	Оценка в баллах
Заложенность носа	0 — отсутствие симптомов
Зуд носа	1 — минимальные симптомы
Ринорея	2 — умеренные симптомы
Чихание	3 — сильные симптомы
Зуд глаз	Максимально 18 баллов
Слезотечение	

**Таблица 2.** Шкала учёта медикаментозной терапии (Daily medical score, DMS)**Table 2.** The scale of accounting for drug therapy (Daily medical score, DMS)

Объём препаратов	Количество баллов
Системные и топические негормональные препараты	1
Топические глюкокортикоиды (ГКС) + системные и топические негормональные препараты	2
Системные ГКС + топические ГКС + негормональные препараты	3

где 1 балл — неудовлетворительный эффект (отсутствие сдвигов в клиническом течении поллиноза); 2 балла — удовлетворительный (симптомы поллиноза присутствуют, но выраженность их меньше); 3 балла — хороший (лёгкие проявления поллиноза, быстро купируемые назначением симптоматической терапии); 4 балла — отличный эффект (отсутствие симптомов поллиноза и необходимости применения медикаментозной терапии) [20], а также по изменению шкал RTSS и DMS [17].

### Анализ в подгруппах

Представленные в работе данные получены при продольном исследовании в течение 2 лет пациентов с АР ( $n=60$ ) в возрасте от 15 до 56 лет (23 женщины, 37 мужчин). В группу I включены 12 пациентов с моносенсибилизацией к пыльце амброзии, в группу II — 12 пациентов, сенсibilизированных к амброзии и полыни, в группу III — 36 пациентов, полисенсibilизированных к деревьям, луговым травам, сорнякам.

### Методы регистрации исходов

Показатели спонтанной и индуцированной аллергеном активации базофилов определяли методом проточной цитометрии на лазерном проточном цитометре Navios (Beckman Coulter, США) с помощью набора Allergenicity Kit (Beckman Coulter, США). В качестве аллергенов для стимуляции применяли аллергены фирмы Buhlmann Laboratories AG (Германия): BAG-T3-берёза бородавчатая (*Betula*); BAG-W1-амброзия полыннолистная (*Ambrosia*); BAG-W1-6-полынь обыкновенная (*Artemisia*); BAG-G6-timoфеевка луговая (*Phleum*). Аллергены для провокации выбирали в зависимости от результатов кожных проб и показателей специфических IgE. Базофилы анализировали по экспрессии маркеров CRTH2 и CD203c. Активированные базофилы идентифицировали по фенотипу CRTH2pos CD203brightCD3neg. При выполнении ВАТ учитывали процент активированных базофилов в спонтанных условиях и после стимуляции аллергеном.

Под спонтанной активацией понимали экспрессию маркеров активации CD203c в негативном контроле. Индуцированная активация базофилов оценивалась после инкубации крови пациента с аллергеном в стандартной концентрации 20 нг/мл. В качестве положительного контроля использовали рабочий раствор — антитела к IgE. Определение показателей ВАТ осуществляли до лечения и в процессе мониторинга ПКИТ. Снижение реактивности

базофилов после первого и второго курсов ПКИТ регистрировали в случае уменьшения спонтанной и аллергениндуцированной активации базофилов на  $\geq 20\%$ .

### Этическая экспертиза

Клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом университета (выписка из протокола № 61 заседания этического комитета ФГБОУ ВО СтГМУ от 18.01.2017).

### Статистический анализ

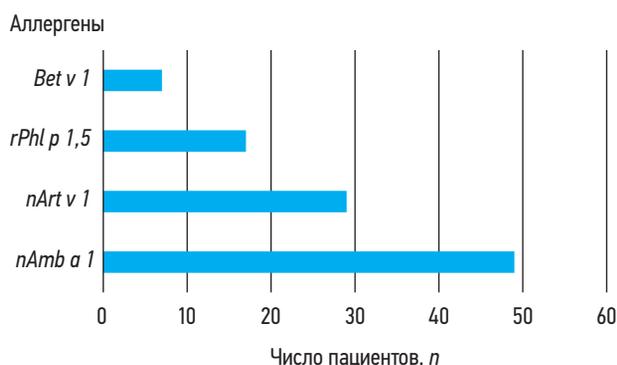
Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Jamovi 2.0<sup>1</sup>. Количественные значения представляли в виде медианы и интерквартильного (25-й и 75-й перцентили) размаха ( $Me$ ,  $Q_1$ – $Q_3$ ). Для оценки различий между 3 и более группами при повторных измерениях в случае непараметрического распределения использовали тест ANOVA Фридмана (Friedman), для проведения попарных сравнений в независимых группах — критерий Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis), при необходимости использования в зависимых выборках — критерий Дарбина–Коновера (Durbin–Conover) с поправкой на множественные сравнения по Холму или Бонферрони (Holm или Bonferroni). При необходимости парного сравнения 2 групп использовался ранговый тест Вилкоксона (Wilcoxon) с вычислением размера (силы) эффекта ( $\varphi$ ), 95% доверительного интервала (confidence interval, CI) и его средней разницы с первоначальными показателями. При изучении достоверности полученных исходов в 2 группах применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки мощности теста при необходимости указывались количество степеней свободы (df) и точное значение статистического критерия.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

Средний возраст пациентов составил  $29,8 \pm 12,2$  года. При выполнении кожных проб у 12 (20%) пациентов выявлена моносенсибилизация к аллергенам пыльцы амброзии, у 12 (20%) — сенсibilизация (олигосенсибилизация)

<sup>1</sup> The jamovi project (2021). jamovi. (Version 1.8) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>. R Core Team (2021). R: A Language and environment for statistical computing. (Version 4.0) [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org>. (R packages retrieved from MRAN snapshot 2021-04-01).



**Рис. 2.** Представленность сенсibilизации к мажорным аллергенам ( $n=60$ ).

**Примечание.** Мажорные аллергены: *nAmb a 1* — амброзия; *nArt v 1* — полынь; *rPhl p 1, 5* — тимopheевка; *Bet v 1* — берёза.

**Fig. 2.** Representation of sensitization to major allergens, number of patients ( $n=60$ ).

**Note:** Major allergens: *nAmb a 1* — Ambrosia; *nArt v 1* — Artemisia; *rPhl p 1, 5* — Phleum; *Bet v 1* — Betula.

к аллергенам пыльцы амброзии и полыни, у 12 (20%) — полисенсibilизация к пыльце сорняков (полыни, амброзии, подсолнечнику, лебеде, циклахене — *Cyclachaena xanthiifoli*), у 17 (28,3%) — к пыльце сорных трав и тимopheевки, у 7 (11,7%) — к пыльце сорных трав и деревьев.

Антитела к мажорному аллергену амброзии (*nAmb a 1*) обнаружены в 49 (81,7%) случаях, полыни (*nArt v 1*) — в 29 (48,3%), тимopheевки (*rPhl p 1, rPhl p 5*) — в 17 (28,3%), берёзы (*Bet v 1*) — в 7 (11,7%); рис. 2.

У 15% пациентов, сенсibilизированных к пыльце растений, отмечалось лёгкое течение АР, у 73,3% — среднетяжёлое, у 11,7% — тяжёлое. В 41 (68,3%) случае в структуре коморбидной патологии регистрировали аллергический конъюнктивит, в 10 (16,7%) — аллергическую бронхиальную астму.

## Основные результаты исследования

**Эффективность АСИТ.** Использование водно-солевых аллергенов для подкожного применения сопряжено с рядом сложностей, но поскольку натуральные экстракты

пыльцы относительно просты в производстве и содержат большинство белков аллергена, они успешно используются до настоящего времени. Общий эффект от проведённой ПКИТ в наблюдаемой выборке можно было считать успешным: у большинства пациентов наблюдалось клиническое улучшение состояния в период цветения растений, когда обычно развивалось обострение.

**Оценка симптомов.** Медиана количества баллов по RTSS у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорняков, до лечения достигала 13 [10; 15] баллов (табл. 3).

После двух проведённых курсов терапии наблюдалась положительная динамика. После первого курса АСИТ суммарное количество баллов по шкале RTSS достоверно уменьшилось с 13 [10; 15] до 5 [4; 9],  $p=0,001$ . Абсолютная разница составила 7 баллов, или 53,8% в относительных единицах.

После второго сезона терапии RTSS снизился до 4,5 [3; 7,5], относительная разница с оценкой до лечения составила 65,4% и была достоверно ниже исходных показателей до лечения ( $p < 0,001$ ). Разница в эффективности между первым и вторым сезоном была не так выражена, но и она смогла достигнуть статистически значимых значений. Медианы оценки симптомов были практически одинаковые, но статистически значимо уменьшилось число пациентов с максимальными баллами: 5 [4; 9] и 4,5 [3; 7,5] ( $p=0,04$ ); рис. 3.

**Оценка медикаментозной терапии.** Изначально течение АР у большинства пациентов соответствовало среднетяжёлой и тяжёлой степени: оценка по шкале DMS до терапии — 2 [1; 2] балла. После проведённой терапии отмечалось клиническое улучшение, что выражалось снижением оценок медикаментозной терапии по шкале DMS с 2 [1; 2] до 1 [1; 2] как после первого, так и после второго курса ПКИТ. Обнаружены значимые различия в оценках DMS, которые были оценены до терапии и после первого и второго сезонов лечения ( $\chi^2=19,1$ ;  $df=2$ ;  $p < 0,001$ ). Разница между первым и вторым годом незначительная.

## Тест активации базофилов

**Спонтанная активация.** Спонтанная активация базофилов у пациентов с АР до лечения составляла в среднем 8,15% [6; 10; 11,9]. Мы разделили пациентов на 4 группы,

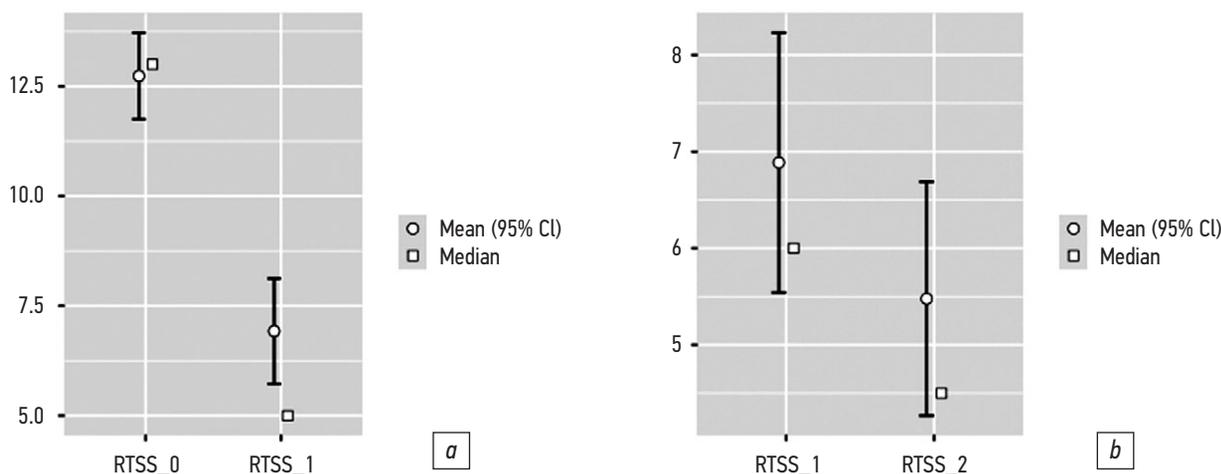
**Таблица 3.** Эффективность терапии у пациентов с аллергическим ринитом после первого и второго года аллергенспецифической иммунотерапии

**Table 3.** Efficacy of therapy in patients with allergic rhinitis after the first and second year of allergen-specific immunotherapy

Показатель	RTSS, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	DMS, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]
До терапии	13,0 [10,0; 15,0]**	2,0 [2,0; 2,0]**
После 1-го сезона	5,0 [4,0; 9,0]*#	1,0 [1,0; 2,0]*
После 2-го сезона	4,5 [3,00; 7,25]*#	1,0 [1,0; 2,0]*

**Примечание.** Эффективность между показателями: \* — до лечения и первого сезона RTSS ( $p < 0,001$ ), DMS ( $p=0,002$ ); + — до лечения и второго сезона ( $p < 0,001$ ), DMS ( $p < 0,001$ ); # — RTSS первого и второго сезонов ( $p=0,039$ ).

**Note:** Efficiency between: \* — pre-treatment and 1 season RTSS ( $p < 0,001$ ), DMS ( $p=0,002$ ); + — pre-treatment and season 2 ( $p < 0,001$ ), DMS ( $p < 0,001$ ); # RTSS— season 1 and 2 ( $p=0,039$ ).



**Рис. 3.** Динамика изменений симптомов: *a* — после первого курса подкожной иммунотерапии по шкале RTSS (RTSS\_0 — показатели до лечения, RTSS\_1 — показатели после первого курса подкожной иммунотерапии); *b* — после второго курса подкожной иммунотерапии по шкале RTSS (RTSS\_1 — показатели после первого курса подкожной иммунотерапии, RTSS\_2 — после второго курса подкожной иммунотерапии).

**Примечание.** По оси Y — количество баллов RTSS, по оси X — номер курса терапии.

**Fig. 3.** Dynamics of symptom changes: *a* — after the 1st course of subcutaneous immunotherapy on the RTSS scale (RTSS\_0 — indicators pre-treatment, RTSS\_1 — indicators after the 1st course of subcutaneous immunotherapy); *b* — after the 2nd course of subcutaneous immunotherapy on the RTSS scale (RTSS\_1 — indicators after the 1st course of subcutaneous immunotherapy, RTSS\_2 — indicators after the 2nd course of subcutaneous immunotherapy).

**Note:** On the Y axis — the number of RTSS points; on the X — the number of therapy courses.

соответствующие квартилям баллов симптоматической шкалы RTSS до терапии. У пациентов с низким (RTSS <9) и высоким (RTSS >15) количеством симптомов спонтанная активация клеток была сходная, и медианы спонтанного БАТ в группах были примерно одинаковыми. Таким образом, тест спонтанной активации базофилов не может быть использован для оценки тяжести симптомов АР до начала терапии (рис. 4).

Значимые изменения в данной работе показала динамика спонтанной активации базофилов на фоне ПКИТ. Уменьшение спонтанной реактивности базофилов (разница  $\geq 20\%$ ) после первого курса ПКИТ регистрировалось в 19 пробах из 52 (36,5%), после второго курса — в 39 из 43 (90,7%) со значимыми различиями ( $\chi^2=29,034$ ;  $p < 0,001$ ). Статистическая сила связи между риском и исходом была относительно сильной (критерий  $\phi=0,55$ ).

После первого курса АСИТ показатели БАТ составили 9,0% [6,30; 12,0], что не отличалось от значений до терапии — 8,15% [6,10; 11,9]. После второго курса лечения наблюдалось уменьшение спонтанной активации базофилов до 6,20% [4,27; 9,00]. Установлены различия высокой достоверности по сравнению с исходными показателями ( $\chi^2=15,5$ ,  $p < 0,001$ ).

Попарные сравнения показали значимые различия между спонтанной активацией базофилов только после второго курса терапии. В первый год лечения показатели спонтанной БАТ не смогли достигнуть статистически значимых различий, и распределение было идентичным, однако после второго курса ПКИТ медианы достоверно отличались (рис. 5).

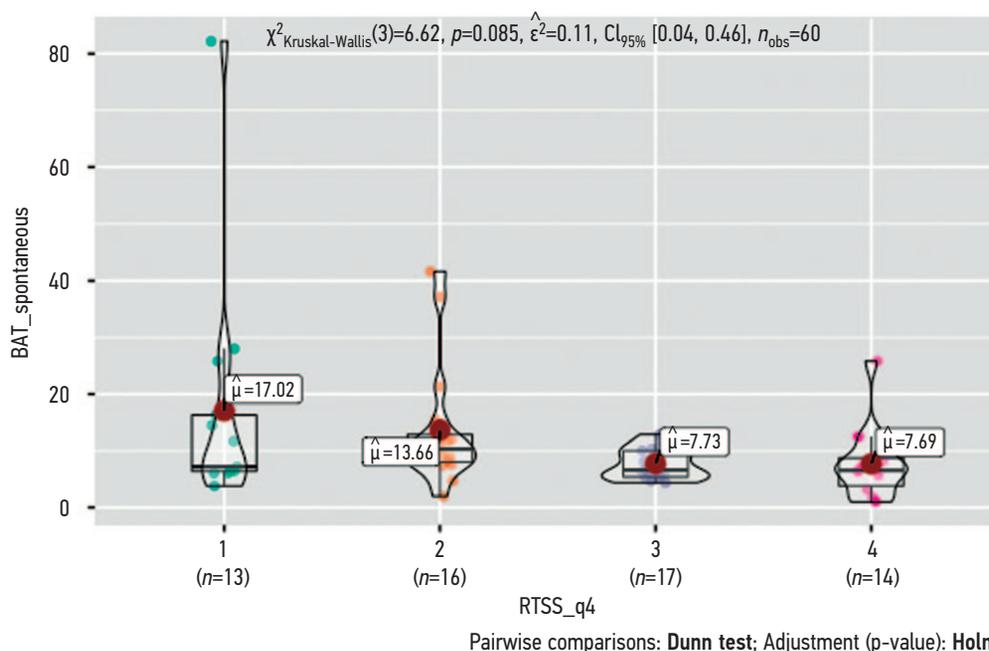
После второго курса лечения средние показатели спонтанного БАТ в независимых группах, разделённых по уровню симптомов (квартили RTSS), также не показали значимых различий между собой. Разница между медианами по Kruskal–Wallis оказалась недостоверной ( $\chi^2=1,5$ ;  $df=3$ ;  $p=0,68$ ). Таким образом, БАТ может быть применён у любых пациентов с АР, независимо от интенсивности симптомов, поскольку показатели снижения активации базофилов оказались сходными во всех группах (рис. 6).

**Индукцированная активация базофилов после курса АСИТ.** До лечения индекс активации базофилов, индуцированный аллергеном амброзии, был отличным в группах с разной интенсивностью симптомов, определённой по шкале RTSS. У пациентов с RTSS >15 медианы БАТ с амброзией были значимо выше, чем у пациентов с RTSS <7 (рис. 7).

После второго курса лечения при сравнении пациентов с разной интенсивностью симптомов, измеренных по RTSS, наблюдалась тенденция к сглаживанию различий (рис. 8). У пациентов с высоким значением RTSS медианные значения БАТ снижались, и различия между группами перестали обнаруживаться ( $p=0,3$ ).

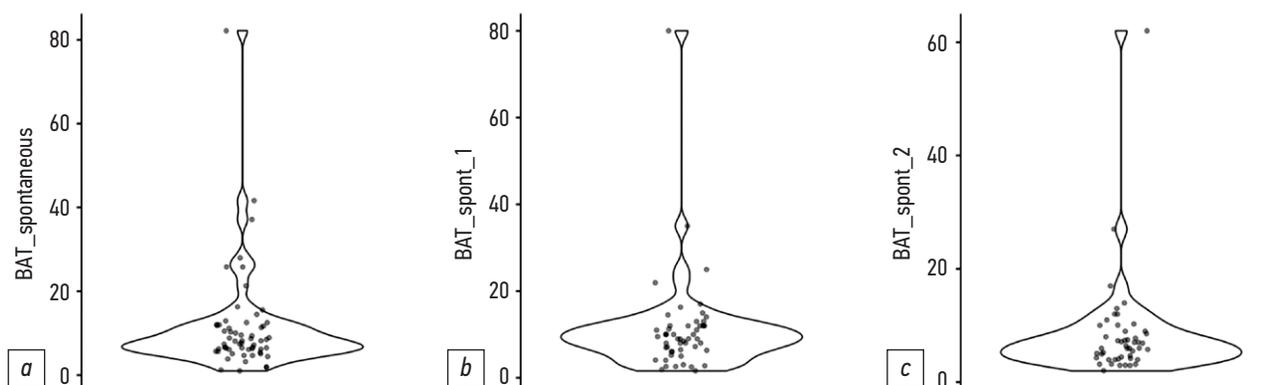
Для БАТ, индуцированного аллергеном полыни, закономерность изменения активации базофилов в зависимости от интенсивности симптомов не наблюдалась ни до, ни после лечения ( $p > 0,5$ ).

Через 3 мес от начала ПКИТ в 58 из 86 (67,4%) проб отмечалось снижение индуцированной реактивности базофилов на  $\geq 20\%$  после провокации аллергеном, через 15 мес — в 48 из 71 (67,6%). Показатели были стабильными в течение всего периода наблюдения.



**Рис. 4.** Сравнение медиан спонтанного теста активации базофилов (BAT) до терапии у пациентов с различной интенсивностью симптомов. **Примечание.** Группа 1 — RTSS кватиль 1 (0–10 баллов); группа 2 — RTSS кватиль 2 (10–13 баллов); группа 3 — RTSS кватиль 3 (13–15 баллов); группа 4 — RTSS кватиль 4 (>15 баллов).

**Fig. 4.** Comparison of median values of spontaneous basophil activation test (BAT) before therapy in patients with different numbers of symptoms. **Note:** Group 1 — RTSS quartile 1 (0–10 points); group 2 — RTSS quartile 2 (10–13 points); group 3 — RTSS quartile 3 (13–15 points); group 4 — RTSS quartile 4 (>15 points).



Статистическая значимость попарных сравнений спонтанного BAT до терапии и после 1-го и 2-го курсов. Statistical significance of pairwise comparisons of spontaneous BAT before therapy and after the 1st and 2nd courses. Pairwise Comparisons (Durbin-Conover)

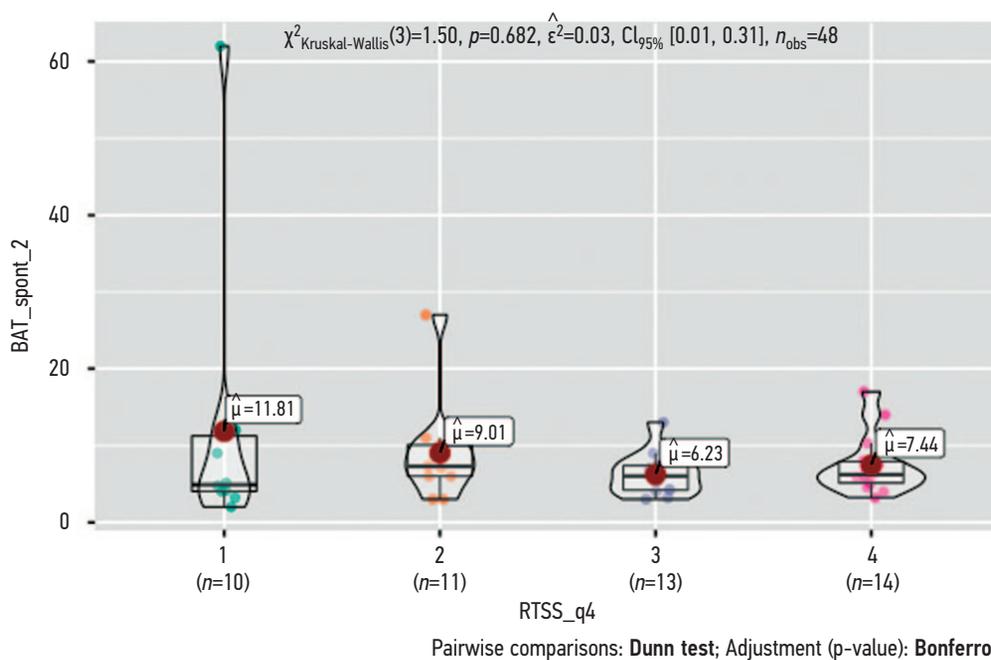
			Statistic	p
BAT_spontaneous	—	BAT_spont_1	0.512	0.610
BAT_spontaneous	—	BAT_spont_2	3.410	<0.001
BAT_spont_1	—	BAT_spont_2	3.922	<0.001

**Рис. 5.** Динамика изменения спонтанной активации базофилов (BAT) после лечения: *a* (BAT\_spontaneous) — спонтанный тест активации базофилов до терапии; *b* (BAT\_spont\_1) — тест после первого курса подкожной иммунотерапии; *c* (BAT\_spont\_2) — тест после второго курса подкожной иммунотерапии.

**Примечание.** По оси Y — активированные базофилы, %.

**Fig. 5.** Dynamics of changes in spontaneous activation of basophils after treatment (BAT): *a* (BAT\_spontaneous) — spontaneous test of basophil activation before therapy; *b* (BAT\_spont\_1) — test after 1st course of subcutaneous immunotherapy; *c* (BAT\_spont\_2) — test after 2nd years of subcutaneous immunotherapy.

**Note:** On the Y axis — activated basophils, %.

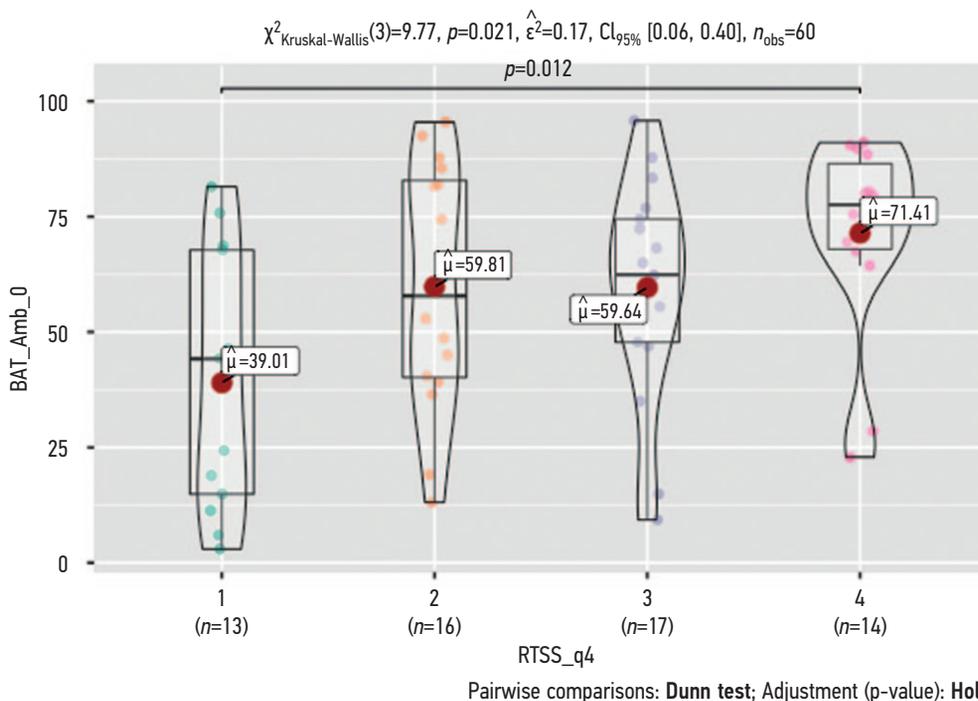


**Рис. 6.** Сравнение медианных значений спонтанной активации базофилов (BAT) после второго курса терапии у пациентов с различной интенсивностью симптомов.

**Примечание.** По оси Y — активированные базофилы (%). Группа 1 — RTSS квантиль 1 (0–10 баллов); группа 2 — RTSS квантиль 2 (10–13 баллов); группа 3 — RTSS квантиль 3 (13–15 баллов); группа 4 — RTSS квантиль 4 (>15 баллов).

**Fig. 6.** Comparison of median values of spontaneous activation of basophils (BAT) after the second course of therapy in patients with different numbers of symptoms.

**Note:** On the Y axis — activated basophils (%). Group 1 — RTSS quartile 1 (0–10 points); group 2 — RTSS quartile 2 (10–13 points); group 3 — RTSS quartile 3 (13–15 points); group 4 — RTSS quartile 4 (>15 points).

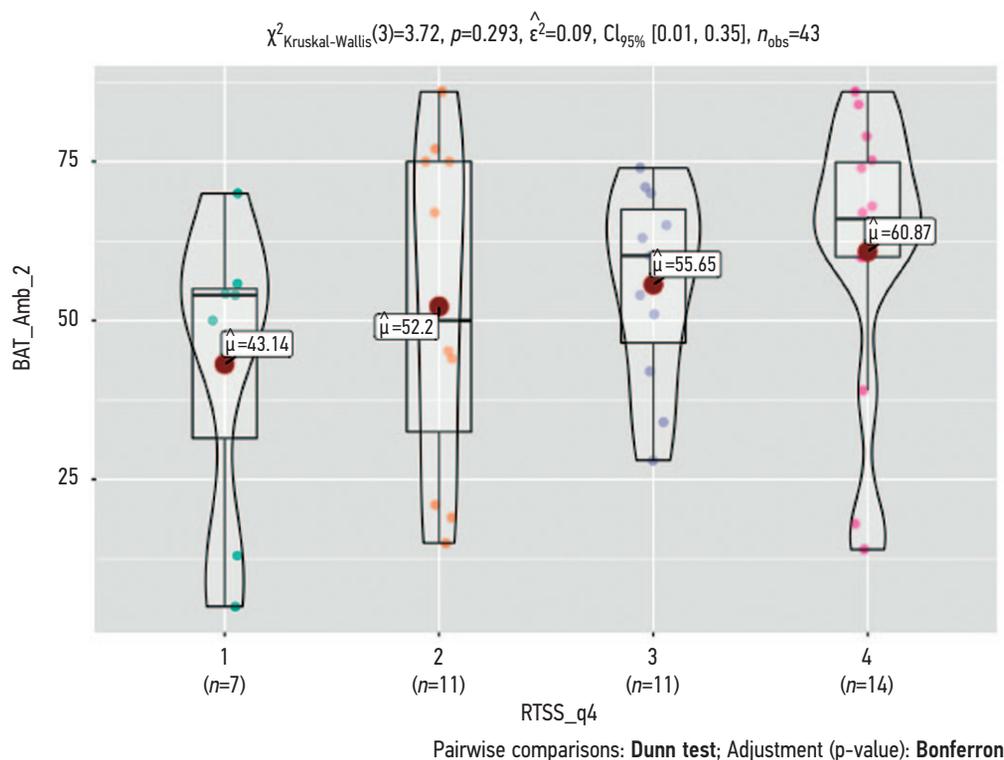


**Рис. 7.** Сравнение индуцированного аллергеном амброзии теста активации базофилов (BAT) до лечения в группах пациентов с разной интенсивностью симптомов по шкале RTSS, разделённых по 4 квантилям.

**Примечание.** По оси Y — активированные базофилы (%). Группа 1 — RTSS квантиль 1 (0–10 баллов); группа 2 — RTSS квантиль 2 (10–13 баллов); группа 3 — RTSS квантиль 3 (13–15 баллов); группа 4 — RTSS квантиль 4 (>15 баллов).

**Fig. 7.** Comparison of ragweed allergen-induced basophil activation test (BAT) before treatment in groups of patients with different number of symptoms, determined by the RTSS scale and divided by 4 quartiles.

**Note:** On the Y axis — activated basophils (%). Group 1 — RTSS quartile 1 (0–10 points); group 2 — RTSS quartile 2 (10–13 points); group 3 — RTSS quartile 3 (13–15 points); group 4 — RTSS quartile 4 (>15 points).



**Рис. 8.** Сравнение индуцированного аллергеном амброзии теста активации базофилов (BAT) после второго курса подкожной иммунотерапии в группах пациентов с разным количеством симптомов, определённых по шкале RTSS и разделённых по 4 квартилям.

**Примечание.** По оси Y — активированные базофилы (%). Группа 1 — RTSS квартиль 1 (0–10 баллов); группа 2 — RTSS квартиль 2 (10–13 баллов); группа 3 — RTSS квартиль 3 (13–15 баллов); группа 4 — RTSS квартиль 4 (>15 баллов).

**Fig. 8.** Comparison of ragweed allergen-induced basophil activation test (BAT) after the second course of subcutaneous immunotherapy in groups of patients with different number of symptoms, determined by the RTSS scale and divided by 4 quartiles.

**Note:** On the Y axis — activated basophils (%). Group 1 — RTSS quartile 1 (0–10 points); group 2 — RTSS quartile 2 (10–13 points); group 3 — RTSS quartile 3 (13–15 points); group 4 — RTSS quartile 4 (>15 points).

У пациентов, сенсibilизированных к амброзии, исходный уровень индуцированного BAT после инкубации с аллергеном экстракта амброзии составил 64,7% [40,2; 80,2]. Обращает на себя внимание значительно более активный процесс экспрессии маркеров активации после инкубации с аллергеном по сравнению со спонтанной базальной активностью: 8,2% [6,1; 11,9]. Феномен свидетельствует о том, что определение индуцированной активации базофилов у пациентов с АР может быть дополнительным маркером сенсibilизации.

При анализе средних показателей BAT установлено снижение спонтанной реактивности базофилов после второго курса лечения (табл. 4). Максимальные различия для индуцированной активации получены после первого сезона терапии, после второго курса терапии значения BAT были ниже, чем исходные до АСИТ (см. табл. 4). В последующем (через 15 мес) уровни BAT с амброзией несколько возросли, однако не достигали значений до лечения.

Статистически значимые различия были получены для показателей реактивности базофилов, индуцированной аллергеном амброзии, начиная с первого сезона лечения. Средняя разница между группами по сравнению

с исходным уровнем после первого курса ПКИТ составила 11,25% (CI 95% 7,10; 15,10),  $p < 0,001$ , после второго — 8,63% (CI 95 5,30; 12,05),  $p < 0,001$  (рис. 9). Различия между первым и вторым годом лечения не найдены.

Для BAT, индуцированного полынью, при сравнении с помощью рангового теста Wilcoxon получены достоверные различия между средними значениями BAT. Статистически значимые различия показателей BAT, индуцированных полынью, фиксировались уже после первого курса терапии.

Разница между средними показателями BAT, измеренными до терапии и после первого курса, была максимальной и составила 12% (CI 95% 6,95; 17,90),  $p < 0,001$  (рис. 10). После второго курса наблюдался небольшой рост показателей BAT, и разница была недостоверна. Суммарная средняя разница к концу лечения по сравнению с исходными значениями оказалась равной 9,67% (CI 95% 6,85; 15,90),  $p < 0,001$ .

### Нежелательные явления

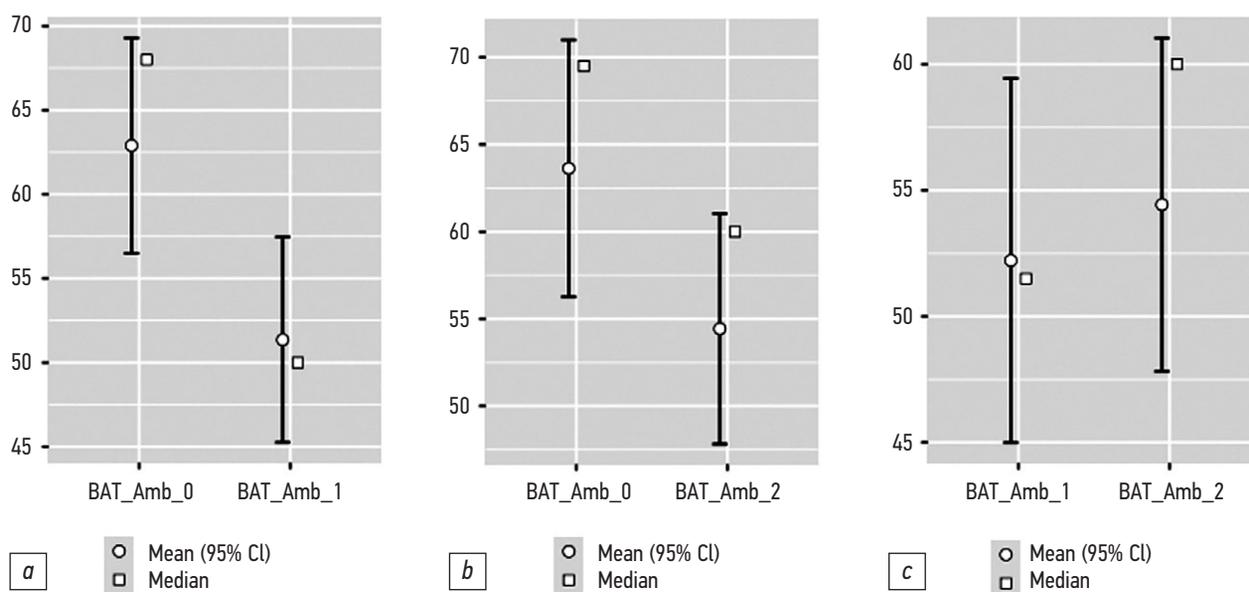
Двое пациентов с отёками мягких тканей лица, губ, языка исключены из исследования. В 17,3% случаев во время первого курса ПКИТ и в 13,9% во время

**Таблица 4.** Влияние подкожной иммунотерапии на показатели теста активации базофилов (БАТ) у пациентов, сенситизированных к пыльце сорных трав**Table 4.** Effect of subcutaneous immunotherapy on basophil activation test (BAT) scores in patients sensitized to weed pollen

Показатели	До лечения (1)	После 1-го курса ПКИТ (2)	После 2-го курса ПКИТ (3)	<i>p</i>
BAT спонтанный, %	8,1 [6,1; 11,9]	9,0 [6,3; 12,0]	6,2 [4,3; 9,0]	0–1=0,6 0–2<0,001 1–2<0,001
BAT <i>Ambrosia</i> , %	64,7 [40,2; 80,2]	50,0 [39,5; 70,0]	60,0 [43,0; 70,5]	0–1<0,001 0–2<0,001 1–2=0,11
BAT <i>Artemisia</i> , %	28,2 [19,2; 64,7]	32,8 [16,3; 54,4]	33,1 [16,5; 62,8]	0–1=0,012 0–2=0,059 1–2=0,5

**Примечание.** *p* — статистическая значимость различий: 0–1 — до лечения и после первого курса подкожной иммунотерапии (ПКИТ); 0–2 — до лечения и после второго курса подкожной иммунотерапии; 1–2 — после первого и второго курсов подкожной иммунотерапии. ANOVA Friedman, метод попарного сравнения Durbin–Conover.

**Note:** *p* — statistical significance of differences: 0–1 — before treatment vs season 1 subcutaneous immunotherapy; 0–2 — before treatment vs season 2 subcutaneous immunotherapy; 1–2 — 1 vs 2 treatment season subcutaneous immunotherapy. ANOVA Friedman, pairwise comparison Durbin–Conover.



Статистика графиков *a*, *b*, *c*.

Graph statistics *a*, *b*, *c*.

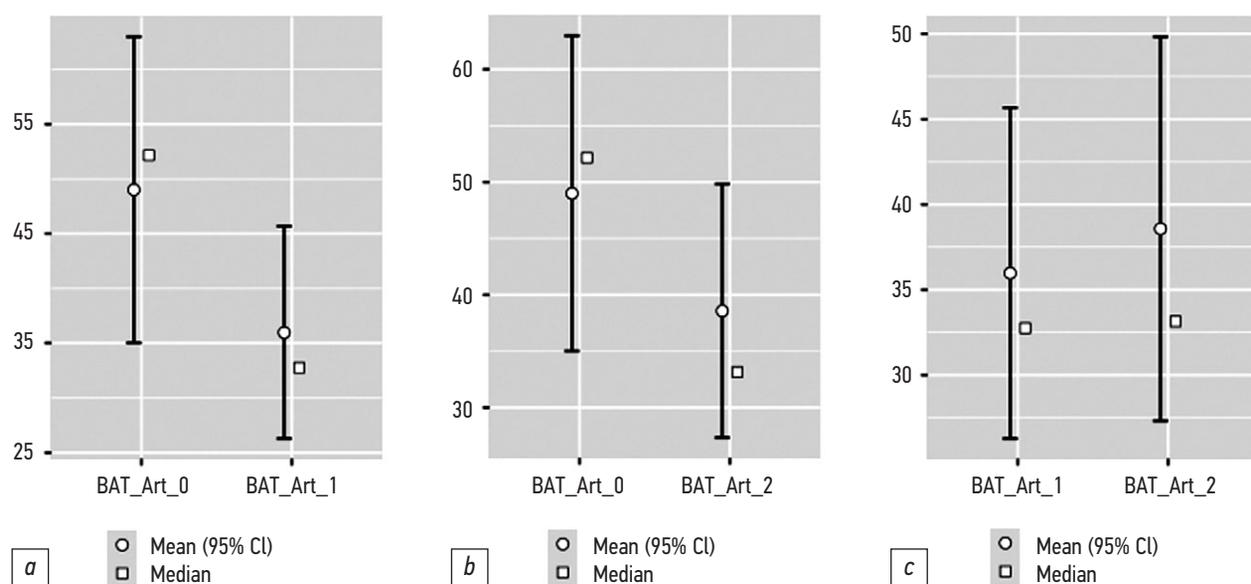
Paired Samples T-Test

			Statistic	<i>p</i>	
a.	BAT_Amb_0	BAT_Amb_1	Wilcoxon W	823	<0.001
b.	BAT_Amb_0	BAT_Amb_2	Wilcoxon W	846	<0.001
c.	BAT_Amb_1	BAT_Amb_2	Wilcoxon W	315 <sup>a</sup>	0.134

<sup>a</sup> 2 pair(s) of values were tied

**Рис. 9.** Динамика изменения средних показателей теста активации базофилов (БАТ), индуцированного аллергеном амброзии: *a* — различия между тестами до терапии и после первого курса подкожной иммунотерапии; *b* — различия между тестами до терапии и после второго курса подкожной иммунотерапии; *c* — различия между тестами после первого и второго курсов подкожной иммунотерапии.

**Fig. 9.** Dynamics of changes in average basophil activation test (BAT) values induced by ragweed allergen: *a* — differences between tests before therapy and after 1st course of subcutaneous immunotherapy; *b* — differences between tests before therapy and after 2nd course of subcutaneous immunotherapy; *c* — differences between tests after 1st and 2nd courses of subcutaneous immunotherapy.



Статистика графиков *a*, *b*, *c*. (попарные сравнения Тест Вилкоксона)

Graph statistics *a*, *b*, *c*.  
Paired Samples test Wilcoxon

			Statistic	<i>p</i>
a. BAT_Art_0	BAT_Art_1	W	321.0	<0.001
b. BAT_Art_2	BAT_Art_0	W	16.0	<0.001
c. BAT_Art_1	BAT_Art_2	W	54.0 <sup>a</sup>	0.103

**Рис. 10.** Динамика изменения средних показателей теста активации базофилов (БАТ), индуцированного аллергеном полыни: *a* — различия между тестами до терапии и после первого курса подкожной иммунотерапии; *b* — различия между тестами до терапии и после второго курса подкожной иммунотерапии; *c* — различия между тестами после первого и второго курса подкожной иммунотерапии.

**Fig. 10.** Dynamics of changes in average basophil activation test (BAT) values induced by mugwort allergen: *a* — differences between tests before therapy and after 1st course of subcutaneous immunotherapy; *b* — differences between tests before therapy and after 2nd course of subcutaneous immunotherapy; *c* — differences between tests after 1st and 2nd courses of subcutaneous immunotherapy.

второго курса возникали местные реакции, которые прошли самостоятельно или на фоне приёма антигистаминных препаратов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

БАТ может применяться у пациентов независимо от интенсивности симптомов. Снижение спонтанной активации базофилов отмечается после второго курса АСИТ. Статистически значимое уменьшение индуцированной аллергеном реактивности базофилов отмечается уже после первого сезона ПКИТ, что сопровождается положительной динамикой клинических симптомов.

### Обсуждение основного результата исследования

Базофилы периферической крови, как и тучные клетки, являются первичными эффекторными клетками в IgE-опосредованных аллергических реакциях. БАТ определяет

экспрессию маркеров активации CD63 и CD203c под действием аллергена и имеет преимущество перед измерением специфических IgE [21]. Использование маркеров активации тучных клеток встречается в работах, посвящённых развитию оральной толерантности при анафилаксии, вызванной арахисом, где реакция тучных клеток прямо связана с тяжестью болезни [22–24]. Предполагается, что стимуляция базофилов *in vitro* повторяет развитие аллергического заболевания *in vivo* и позволяет оценить функциональную активность фиксированных IgE [25].

В последние годы показано, что БАТ является аналогом провокационных проб и может эффективно использоваться при диагностике аллергических заболеваний. Вместе с тем авторам кажется, что динамическое определение БАТ особенно полезно в условиях проведения иммунотерапии. Определение способности к активации базофилов использовалось при АР с сенсibilизацией к луговым травам [26], при бронхиальной астме у детей и взрослых [27, 28]. Имеются работы, описывающие опыт применения БАТ при мониторинге эффективности АСИТ, как сублингвальной, как и подкожной [29–32]. Кинетика

подавления ВАТ свидетельствует о раннем формировании иммунологической толерантности [33].

По нашим результатам, используя динамику ВАТ, мы можем констатировать быстрое наступление иммунологического эффекта на фоне ПКИТ. Снижение спонтанного и индуцированного ВАТ может быть прогностически значимым для развития клинического эффекта. Кроме того, снижение средних показателей ВАТ в начале лечения может способствовать раннему выявлению групп пациентов, отвечающих на терапию.

Необходимость АСИТ более высокими дозами или проведение ПКИТ большей длительностью для пациентов с низкой динамикой ВАТ может быть темой дальнейшего изучения.

Снижение способности к активации базофилов у пациентов, получающих ПКИТ, может быть связано с развитием клеточной анергии и появлением блокирующих антител [32]. Сыворотка крови после лечения обычно содержит аллергенспецифические антитела IgG4, IgG1 или IgA, которые уменьшают количество аллергена, способного перекрёстно связывать IgE на поверхности базофилов [34]. Маскируя эпитопы аллергена, блокирующие антитела ингибируют его взаимодействие с IgE и предотвращают FcεRI-опосредованную активацию базофилов [35].

Кроме того, блокирующие антитела участвуют в рецепторопосредованном ингибировании. Одновременное взаимодействие поливалентного аллергена с IgE, связанного с FcεRI, и IgG, связанного с FcγRIIb, на поверхности базофила приводит к фосфорилированию цитозольного рецептора ITIM, сопряжённого с FcγRIIb. В результате активации протеинтирозинфосфатазы (SHP) и инозитолфосфатазы (SHIP) уменьшаются активности Syk и PIP<sub>3</sub>, участвующих в передаче сигналов через FcεRI [35]. На ранних стадиях ПКИТ отмечено снижение количества базофилов, их статуса активации (CD203c), снижение продукции IL-4, IL-13, что может быть одним из механизмов терапевтического действия ПКИТ [36].

В нашем исследовании удалось показать снижение средних значений ВАТ при проведении ПКИТ пылью амброзии и/или полыни. При этом результаты оценки эффективности ПКИТ с помощью ВАТ в литературных источниках достаточно противоречивы. В работах N.M. Gokmen и соавт. [37] установлено, что реактивность базофилов снижается после АСИТ аллергенами пыльцы оливы, трав [26, 30, 38], домашней пыли [17]. Изменение чувствительности базофилов в течение первых 3 нед АСИТ коррелировало с клиническим эффектом в течение первого года [38], а также после 3 лет лечения и предлагалось в качестве предиктора эффективности АСИТ [39]. В нашей работе результаты, полученные через 3 мес, были стабильными и сохранялись до конца наблюдения, что коррелирует с данными J.M. Schmid и соавт. [38, 39].

В серии исследований не доказана информативность ВАТ в качестве биомаркера при ПКИТ аллергенами луговых трав [40], клещей домашней пыли [41, 42]. Вероятно,

результаты ВАТ могут различаться в зависимости от длительности ПКИТ, а также способа введения аллергена. По данным R.A. Trabado и соавт. [43], реактивность базофилов уменьшается через 3 мес от начала терапии, затем вновь возрастает, снижаясь в последующем на фоне длительного поддерживающего лечения в течение двух лет. В нашем наблюдении медианы ВАТ быстро снижались примерно на 10–12% уже после первого курса и незначительно возрастали к концу второго года, оставаясь всё же меньше, чем исходные уровни.

Существует мнение S.K. Christensen и соавт. [44], что уменьшение активности базофилов на фоне пролонгированной ПКИТ имеет неспецифический характер, обусловленный её влиянием на внутриклеточные сигнальные пути [44, 45]. Авторы выявили снижение реактивности базофилов у больных с поливалентной сенсibilизацией к пыльце берёзы и клещу домашней пыли. АСИТ снижала фосфорилирование p38MAPK, что сопровождалось уменьшением экспрессии маркеров активации [44]. Примечательно, что во время пероральной АСИТ арахисом наблюдалось снижение реактивности базофилов не только к причинно-значимому аллергену, но и к клинически незначимым аллергенам яйца, что предполагает развитие анергии базофилов [46]. Выше показано, что активация базофилов может коррелировать с экспрессией тирозинкиназы Syk — фермента, необходимого для IgE-опосредованного высвобождения гистамина, который, возможно, является потенциальным биомаркером прогнозирования клинической эффективности анти-IgE-терапии [47].

Снижение спонтанной активации базофилов, показанное в нашей работе, говорит об общем положительном действии на базофилы после курса ПКИТ. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности новых исследований в области неспецифического действия ПКИТ на иммунную систему в отношении развития толерантности и предотвращения новых сенсibilизаций. Расхождения между исследованиями могут быть обусловлены природой молекул аллергена, его дозой и способом введения алерговакцины (сублингвально или подкожно) [42, 46]. Мы предполагаем, что сублингвальная иммунотерапия будет вызывать сходные изменения у пациентов, снижая экспрессию рецепторов, связанных с выбросом гистамина (CD203 и CD63).

## Ограничения исследования

Исследование проводилось в условиях реальной клинической практики без группы контроля, что делает невозможным отследить естественную динамику изменения ВАТ вследствие сезонного воздействия пыльцы. Величина групп не позволяет использовать методы параметрической статистики, что повышает вероятность статистической ошибки 2-го рода. Короткий период наблюдения (около 2 лет) не включал период после окончания лечения. Использовалась фиксированная концентрация аллергенов индукторов при проведении ВАТ (20 нг/мл), что могло повлиять на результат. Необходимо

сопоставление показателей ВАТ с другими потенциальными предикторами ПКИТ, что позволит более точно определить прогностическую ценность ВАТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У подавляющего большинства пациентов с АР на Юге России обнаруживается сенсibilизация к мажорным антигенам амброзии. АСИТ является единственным способом повлиять на патогенез заболевания и индуцировать толерантность к аллергену. Ограниченная представленность на рынке стандартизированных препаратов для ПКИТ, а также персонализированный подход к лечению требуют поиска маркеров эффективности терапии. ВАТ используется для диагностики АР и локального АР. Однако информативность ВАТ в качестве предиктора эффективности АСИТ ещё предстоит доказать. Нами установлено, что тесты индуцированной активации базофилов могут изменяться уже через 3–4 мес от начала лечения подкожными аллергенами. Статистически значимое уменьшение индуцированной реактивности базофилов сопровождается положительным эффектом от лечения и снижением индексов RTSS и DMS.

Снижение спонтанной реактивности базофилов наблюдается после второго курса ПКИТ, что может свидетельствовать об общем позитивном действии ПКИТ на иммунную систему. Полученные нами данные позволяют рассматривать реактивность базофилов в качестве потенциального маркера эффективности ПКИТ. Отсутствие динамики активации базофилов у отдельных пациентов можно расценивать как неадекватный ответ на АСИТ, требующий модификации лечения (увеличение поддерживающей дозы, длительности проведения ПКИТ) или добавления коадьювантных препаратов. Мы надеемся, что дальнейшие исследования позволят более точно определить возможности применения теста спонтанной и индуцированной активации базофилов в качестве предикторов эффективности АСИТ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D'Amato G., Chong-Neto H.J., Monge Ortega O.P., et al. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 9. P. 2219–2228. doi: 10.1111/all.14476
2. Katelaris C.H., Beggs P.J. Climate change: allergens and allergic diseases // *Intern Med J*. 2018. Vol. 48, N 2. P. 129–134. doi: 10.1111/imj.13699
3. Damialis A., Traidl-Hoffmann C., Treudler R. Climate change and pollen allergies // *Biodiversity Health Face Climate Change*. Springer, Cham, 2019. P. 47–66. doi: 10.1007/978-3-030-02318-8\_3
4. Bergmann K.C., Heinrich J., Niemann H. Current status of allergy prevalence in Germany: position paper of the environmental medicine commission of the Robert Koch institute // *Allergo J Int*. 2016. Vol. 25. P. 6–10. doi: 10.1007/s40629-016-0092-6

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**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: Л.Ю. Барычева — структура и дизайн работы, интерпретация данных, редактирование текста; Л.В. Душина — выполнение теста активации базофилов, молекулярной алергодиагностики; С.С. Масальский — статистическая обработка данных, написание текста статьи; Ю.С. Смолкин — редакция текста статьи; Н.А. Козьмова — сбор и объединение клинических данных; Е.А. Куропатникова — объединение и систематизация лабораторных данных.

## 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.** 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. L.Yu. Barycheva — structure and design of the work, data interpretation, text editing; L.V. Dushina — performing a basophil activation test, molecular allergy diagnostics; S.S. Masalsky — statistical data processing, writing the text of the article; Yu.S. Smolkin — text editing; N.A. Kozmova — collection and integration of clinical data; E.A. Kuropatnikova — association and systematization of laboratory data.

5. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 336 с.
6. Трофименко Л., Ракова КА. Заболеваемость поллинозом в Ростове-на-Дону // *Российская ринология*. 2015. № 23. С. 36–39.
7. Мачарадзе Д.Ш. Амброзийная аллергия. Особенности диагностики и лечения // *Медицинский оппонент*. 2019. Т. 2, № 6. С. 48–55.
8. Pfaar O., Bonini S., Cardona V., et al. Perspectives in allergen immunotherapy: 2017 and beyond // *Allergy*. 2018. Vol. 73, Suppl 104. P. 5–23. doi: 10.1111/all.13355
9. Масальский С.С., Смолкин Ю.С. Антигистаминные препараты в терапии аллергического ринита // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2018. Т. 2, № 53. С. 5–13. doi: 10.24411/2500-1175-2018-00006

10. Балаболкин И.И. Поллиноз у детей и подростков: современные аспекты патогенеза и тенденции в терапии // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020. Т. 62, № 3. С. 6–14. doi: 10.24411/2500-1175-2020-10007
11. Mueller R.S. Update on allergen immunotherapy // *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2019. Vol. 49, N 1. P. 1–7. doi: 10.1016/j.cvsm.2018.08.001
12. Drazdauskaitė G., Layhadi J.A., Shamji M.H. Mechanisms of allergen immunotherapy in allergic rhinitis // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020. Vol. 21, N 1. P. 2. doi: 10.1007/s11882-020-00977-7
13. Sindher S.B., Long A., Acharya S., et al. The use of biomarkers to predict aero-allergen and food immunotherapy responses // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018. Vol. 55, N 2. P. 190–204. doi: 10.1007/s12016-018-8678-z
14. Moingeon P. Biomarkers for allergen immunotherapy: a “panoromic” view // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016. Vol. 36, N 1. P. 161–179. doi: 10.1016/j.jiac.2015.08.004
15. Matricardi P.M., Dramburg S., Potapova E., et al. Molecular diagnosis for allergen immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 143, N 3. P. 831–843. doi: 10.1016/j.jaci.2018.12.1021
16. Callery E.L., Keymer C., Barnes N.A., Rowbottom A.W. Component-resolved diagnostics in the clinical and laboratory investigation of allergy // *Ann Clin Biochem*. 2020. Vol. 57, N 1. P. 26–35. doi: 10.1177/0004563219877434
17. Feng M., Zeng X., Su Q. Allergen immunotherapy-induced immunoglobulin G4 reduces basophil activation in house dust mite-allergic asthma patients // *J Front Cell Dev Biol*. 2020. N 8. P. 30. doi: 10.3389/fcell.2020.00030
18. Barycheva L.Y., Dushina L.V., Medvedenko Y.N. Changes in basophil reactivity and synthesis of specific immunoglobulins e influenced by allergen-immunotherapy // *Allergology Immun Pediatrics*. 2020. Vol. 1, N 64. P. 15–23. doi: 10.24412/2500-1175-2021-1-15-23
19. Pfaar O., Demoly P., Gerth van Wijk R., et al.; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 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
20. Адо А.Д. Частная аллергология. Москва: Медицина, 1976. 510 с.
21. Chen J., Zhou Y., Wang Y., et al. Specific immunoglobulin E and immunoglobulin G4 toward major allergens of house-dust mite during allergen-specific immunotherapy // *Am J Rhinol Allergy*. 2017. Vol. 31, N 3. P. 156–160. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4434
22. Sahin E., Bafaqeeh S.A., Guven S.G., et al. Mechanism of action of allergen immunotherapy // *Am J Rhinol Allergy*. 2016. Vol. 30, N 5. P. 1–3. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4367
23. Narisety S.D., Frischmeyer-Guerrero P.A., Keet C.A., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 135, N 5. P. 1275–1282. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.005
24. Vickery B.P., Scurlock A.M., Kulis M., et al. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 133, N 2. P. 468–475. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.007
25. Gorelik M., Narisety S.D., Guerrero A.L., et al. Suppression of the immunologic response to peanut during immunotherapy is often transient // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 135, N 5. P. 1283–1292. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.010
26. Zidarn M., Kosnik M., Silar M., et al. Sustained effect of grass pollen subcutaneous immunotherapy on suppression of allergen-specific basophil response; a real-life, nonrandomized controlled study // *Allergy*. 2015. Vol. 70. P. 547–555. doi: 10.1111/all.12581
27. Lim Q., Li M., Yue W., et al. Predictive factors for clinical response to allergy immunotherapy in children with asthma and rhinitis // *Int Arch Allergy Immunol*. 2014. Vol. 164, N 3. P. 210–217. doi: 10.1159/000365630
28. Andorf S., Borres M.P., Block W., et al. Association of clinical reactivity with sensitization to allergen components in multifoody-allergic children // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017. Vol. 5, N 5. P. 1325–1334. doi: 10.1016/j.jaip.2017.01.016
29. Bidad K., Nawijn M.C., van Oosterhout A.J., et al. Basophil activation test in the diagnosis and monitoring of mastocytosis patients with wasp venom allergy on immunotherapy // *Cytometry B Clin Cytom*. 2014. Vol. 86, N 3. P. 183–190. doi: 10.1002/cyto.b.21148
30. Ozdemir S.K., Sin B.A., Guloglu D., et al. Short-term preseasonal immunotherapy: is early clinical efficacy related to the basophil response? // *Int Arch Allergy Immunol*. 2014. Vol. 164, N 3. P. 237–245. doi: 10.1159/000365628
31. Hoffmann H.J., Valovirta E., Pfaar O., et al. Novel approaches and perspectives in allergen immunotherapy // *Allergy*. 2017. Vol. 72, N 7. P. 1022–1034. doi: 10.1111/all.13135
32. Santos A.F., Alpan O., Hoffmann H. Basophil activation test: mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 8. P. 2420–2432. doi: 10.1111/all.14747
33. Sainte-Laudy J., Touraine F., Cluzan D., Moudourou F. Follow-up of venom immunotherapy on flow cytometry and definition of a protective index // *Int Arch Allergy Immunol*. 2016. Vol. 170, N 4. P. 243–250. doi: 10.1159/000449162
34. Santos A.F., James L.K., Bahnsen H.T., et al. IgG4 inhibits peanut-induced basophil and mast cell activation in peanut-tolerant children sensitized to peanut major allergens // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 135, N 5. P. 1249–1256. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.012
35. Kanagaratham C., El Ansari Y.S., Lewis O.L., Oettgen H.C. IgE and IgG antibodies as regulators of mast cell and basophil functions in food allergy // *Front Immunol*. 2020. Vol. 11. P. 603050. doi: 10.3389/fimmu.2020.603050
36. Plewako H., Wosinska K., Arvidsson M., et al. Basophil interleukin 4 and interleukin 13 production is suppressed during the early phase of rush immunotherapy // *Int Arch Allergy Immunol*. 2006. Vol. 141, N 4. P. 346–353. doi: 10.1159/000095461
37. Gokmen N.M., Ersoy R.O., Gulbahar O., et al. Desensitization effect of preseasonal seven-injection allergoid immunotherapy with olive pollen on basophil activation: the efficacy of olive pollen-specific preseasonal allergoid immunotherapy on basophils // *Int Arch Allergy Immunol*. 2012. Vol. 159, N 1. P. 75–82. doi: 10.1159/000335251
38. Schmid J.M., Würtzen P.A., Dahl R., Hoffmann H.J. Early improvement in basophil sensitivity predicts symptom relief with grass pollen immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 134, N 3. P. 741–744. doi: 10.1016/j.jaci.2014.04.029

39. Schmid J.M., Wurtzen P.A., Siddhuraj P., et al. Basophil sensitivity reflects long-term clinical outcome of subcutaneous immunotherapy in grass pollen-allergic patients // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 5. P. 1528–1538. doi: 10.1111/all.14264
40. Van Overtvelt L., Baron-Bodo V., Horiot S., et al. Changes in basophil activation during grass-pollen sublingual immunotherapy do not correlate with clinical efficacy // *Allergy*. 2011. Vol. 66, N 12. P. 1530–1537. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02696.x
41. Czarnobilska E.M., Bulanda M., Śpiewak R. The usefulness of the basophil activation test in monitoring specific immunotherapy with house dust mite allergens // *Postepy Dermatol Alergol*. 2018. Vol. 35, N 1. P. 93–98. doi: 10.5114/ada.2018.73169
42. Kim S.H., Kim S.H., Chung S.J., et al. Changes in basophil activation during immunotherapy with house dust mite and mugwort in patients with allergic rhinitis // *Asia Pac Allergy*. 2018. Vol. 8, N 1. P. 6. doi: 10.5415/apallergy.2018.8.e6
43. Trabado R.A., Hijón C.C., Cantariño R.A., et al. Short-, intermediate-, and long-term changes in basophil reactivity induced by venom immunotherapy // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016. Vol. 8, N 5. P. 412–420. doi: 10.4168/aaair.2016.8.5.412
44. Christensen S.K., Krohn I., Thuraiayah J., et al. Sequential allergen desensitization of basophils is non-specific and may involve p38 MAPK // *Allergy*. 2014. Vol. 69, N 10. P. 1343–1349. doi: 10.1111/all.12482
45. Keet C.A., Frischmeyer-Guerrero P.A., Thyagarajan A., et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 129, N 2. P. 448–455. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.023
46. Thyagarajan A., Jones S.M., Calatroni A., et al. Evidence of pathway-specific basophil anergy induced by peanut oral immunotherapy in peanut-allergic children // *Clin Exp Allergy*. 2012. Vol. 42, N 8. P. 1197–1205. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04028.x
47. MacGlashan D.W. Syk expression and IgE-mediated histamine release in basophils as biomarkers for predicting the clinical efficacy of omalizumab // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 139, N 5. P. 1680–1682. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.965

## REFERENCES

1. D'Amato G, Chong-Neto HJ, Monge Ortega OP, et al. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens. *Allergy*. 2020;75(9):2219–2228. doi: 10.1111/all.14476
2. Katelaris CH, Beggs PJ. Climate change: allergens and allergic diseases. *Intern Med J*. 2018;48(2):129–134. doi: 10.1111/imj.13699
3. Damialis A, Traidl-Hoffmann C, Treudler R. Climate change and pollen allergies. *Biodiversity Health Face Climate Change*. Springer, Cham; 2019. P. 47–66. doi: 10.1007/978-3-030-02318-8\_3
4. Bergmann KC, Heinrich J, Niemann H. Current status of allergy prevalence in Germany: position paper of the environmental medicine commission of the Robert Koch institute. *Allergo J Int*. 2016;25:6–10. doi: 10.1007/s40629-016-0092-6
5. Allergology and clinical immunology. Clinical recommendations. Ed. by R.M. Khaitov, N.I. Ilyina. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 336 p. (In Russ).
6. Trofimenko SL, Rakova KA. Pollen allergy in Rostov-on-Don. *Russ Rhinology*. 2015;(23):36–39. (In Russ). doi: 10.17116/rostrino201523136-39
7. Macharadze DS. Ambrosia allergy. Features of diagnosis and treatment. *Med Opponent*. 2019;2(6):48–55. (In Russ).
8. Pfaar O, Bonini S, Cardona V, et al. Perspectives in allergen immunotherapy: 2017 and beyond. *Allergy*. 2018;73(Suppl 104):5–23. doi: 10.1111/all.13355
9. Smolkin YS, Masalskiy SS. Antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Allergol Immunol Pediatrics*. 2018;2(53):5–13. (In Russ). doi: 10.24411/2500-1175-2018-00006
10. Balabolkin II. Pollinosis in children and adolescents: modern aspects of pathogenesis and tendencies in therapy. *Allergol Immunol Pediatrics*. 2020;62(3):6–14. (In Russ). doi: 10.24411/2500-1175-2020-10007
11. Mueller RS. Update on allergen immunotherapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2019;49(1):1–7. doi: 10.1016/j.cvs.2018.08.001
12. Drazdauskaitė G, Layhadi JA, Shamji MH. Mechanisms of allergen immunotherapy in allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;21(1):2. doi: 10.1007/s11882-020-00977-7
13. Sindher SB, Long A, Acharya S, et al. The use of biomarkers to predict aero-allergen and food immunotherapy responses. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(2):190–204. doi: 10.1007/s12016-018-8678-z
14. Moingeon P. Biomarkers for allergen immunotherapy: a “panoromic” view. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(1):161–179. doi: 10.1016/j.jiac.2015.08.004
15. Matricardi PM, Dramburg S, Potapova E, et al. Molecular diagnosis for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):831–843. doi: 10.1016/j.jaci.2018.12.1021
16. Callery EL, Keymer C, Barnes NA, Rowbottom AW. Component-resolved diagnostics in the clinical and laboratory investigation of allergy. *Ann Clin Biochem*. 2020;57(1):26–35. doi: 10.1177/0004563219877434
17. Feng M, Zeng X, Su Q. Allergen immunotherapy-induced immunoglobulin g4 reduces basophil activation in house dust mite-allergic asthma patients. *J Front Cell Dev Biol*. 2020;8:30. doi: 10.3389/fcell.2020.00030
18. Barycheva LY, Dushina LV, Medvedenko YN. Changes in basophil reactivity and synthesis of specific immunoglobulins e influenced by allergen-immunotherapy. *Allergology Immun Pediatrics*. 2020;1(64):15–23. doi: 10.24412/2500-1175-2021-1-15-23
19. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al.; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 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
20. Ado AD. Chastnaya allergologiya. Moscow: Medicine; 1976. 510 p. (In Russ).
21. Chen J, Zhou Y, Wang Y, et al. Specific immunoglobulin E and immunoglobulin G4 toward major allergens of house-dust mite

- during allergen-specific immunotherapy. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31(3):156–160. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4434
22. Sahin E, Bafaqeeh SA, Guven SG, et al. Mechanism of action of allergen immunotherapy. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(5):1–3. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4367
23. Narisety SD, Frischmeyer-Guerrerio PA, Keet CA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1275–1282. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.005
24. Vickery BP, Scurlock AM, Kulis M, et al. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):468–475. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.007
25. Gorelik M, Narisety SD, Guerrerio AL, et al. Suppression of the immunologic response to peanut during immunotherapy is often transient. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1283–1292. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.010
26. Zidarn M, Kosnik M, Silar M, et al. Sustained effect of grass pollen subcutaneous immunotherapy on suppression of allergen-specific basophil response; a real-life, nonrandomized controlled study. *Allergy*. 2015;70:547–555. doi: 10.1111/all.12581
27. Lim Q, Li M, Yue W, et al. Predictive factors for clinical response to allergy immunotherapy in children with asthma and rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(3):210–217. doi: 10.1159/000365630
28. Andorf S, Borres MP, Block W, et al. Association of clinical reactivity with sensitization to allergen components in multifood-allergic children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1325–1334. doi: 10.1016/j.jaip.2017.01.016
29. Bidad K, Nawijn MC, Van Oosterhout AJ, et al. Basophil activation test in the diagnosis and monitoring of mastocytosis patients with wasp venom allergy on immunotherapy. *Cytometry B Clin Cytom*. 2014;86(3):183–190. doi: 10.1002/cyto.b.21148
30. Ozdemir SK, Sin BA, Guloglu D, et al. Short-term preseasonal immunotherapy: is early clinical efficacy related to the basophil response? *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(3):237–245. doi: 10.1159/000365628
31. Hoffmann HJ, Valovirta E, Pfaar O, et al. Novel approaches and perspectives in allergen immunotherapy. *Allergy*. 2017;72(7):1022–1034. doi: 10.1111/all.13135
32. Santos AF, Alpan O, Hoffmann H. Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice. *Allergy*. 2021;76(8):2420–2432. doi: 10.1111/all.14747
33. Sainte-Laudy J, Touraine F, Cluzan D, Moudourou F. Follow-up of venom immunotherapy on flow cytometry and definition of a protective index. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;170(4):243–250. doi: 10.1159/000449162
34. Santos AF, James LK, Bahnson HT, et al. IgG4 inhibits peanut-induced basophil and mast cell activation in peanut-tolerant children sensitized to peanut major allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1249–1256. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.012
35. Kanagaratham C, El Ansari YS, Lewis OL, Oettgen HC. IgE and IgG antibodies as regulators of mast cell and basophil functions in food allergy. *Front Immunol*. 2020;11:603050. doi: 10.3389/fimmu.2020.603050
36. Plewako H, Wosinska K, Arvidsson M, et al. Basophil interleukin 4 and interleukin 13 production is suppressed during the early phase of rush immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;141(4):346–353. doi: 10.1159/000095461
37. Gokmen NM, Ersoy RO, Gulbahar O, et al. Desensitization effect of preseasonal seven-injection allergoid immunotherapy with olive pollen on basophil activation: the efficacy of olive pollen-specific preseasonal allergoid immunotherapy on basophils. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;159(1):75–82. doi: 10.1159/000335251
38. Schmid JM, Würtzen PA, Dahl R, Hoffmann HJ. Early improvement in basophil sensitivity predicts symptom relief with grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):741–744. doi: 10.1016/j.jaci.2014.04.029
39. Schmid JM, Wurtzen PA, Siddhuraj P, et al. Basophil sensitivity reflects long-term clinical outcome of subcutaneous immunotherapy in grass pollen-allergic patients. *Allergy*. 2021;76(5):1528–1538. doi: 10.1111/all.14264
40. Van Overtvelt L, Baron-Bodo V, Horiot S, et al. Changes in basophil activation during grass-pollen sublingual immunotherapy do not correlate with clinical efficacy. *Allergy*. 2011;66(12):1530–1537. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02696.x
41. Czarnobilska EM, Bulanda M, Śpiewak R. The usefulness of the basophil activation test in monitoring specific immunotherapy with house dust mite allergens. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35(1):93–98. doi: 10.5114/ada.2018.73169
42. Kim SH, Kim SH, Chung SJ, et al. Changes in basophil activation during immunotherapy with house dust mite and mugwort in patients with allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy*. 2018;8(1):6. doi: 10.5415/apallergy.2018.8.e6
43. Trabado RA, Hijón CC, Cantariño RA, et al. Short-, intermediate-, and long-term changes in basophil reactivity induced by venom immunotherapy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8(5):412–420. doi: 10.4168/aair.2016.8.5.412
44. Christensen SK, Krohn I, Thuraiayah J, et al. Sequential allergen desensitization of basophils is non-specific and may involve p38 MAPK. *Allergy*. 2014;69(10):1343–1349. doi: 10.1111/all.12482
45. Keet CA, Frischmeyer-Guerrerio PA, Thyagarajan A, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):448–455. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.023
46. Thyagarajan A, Jones SM, Calatroni A, et al. Evidence of pathway-specific basophil anergy induced by peanut oral immunotherapy in peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(8):1197–1205. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04028.x
47. MacGlashan DW. Syk expression and IgE-mediated histamine release in basophils as biomarkers for predicting the clinical efficacy of omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(5):1680–1682. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.965

## ОБ АВТОРАХ

\* **Барычева Людмила Юрьевна**, д.м.н., профессор;  
адрес: Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4069-0566>;  
eLibrary SPIN: 8946-3393; e-mail: [for\\_ludmila@inbox.ru](mailto:for_ludmila@inbox.ru)

**Душина Людмила Валентиновна**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5806-972X>;  
eLibrary SPIN: 3599-5095; e-mail: [dushina.stv@gmail.com](mailto:dushina.stv@gmail.com)

**Масальский Сергей Сергеевич**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2048-5709>;  
eLibrary SPIN: 1709-2182; e-mail: [masalsky85@gmail.com](mailto:masalsky85@gmail.com)

**Смолкин Юрий Соломонович**, д.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7876-6258>;  
eLibrary SPIN: 7068-4939; e-mail: [smolking@df.ru](mailto:smolking@df.ru)

**Козьмова Наталья Александровна**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0971-5347>;  
eLibrary SPIN: 5236-9634; e-mail: [n-kozмова@mail.ru](mailto:n-kozмова@mail.ru)

**Куропатникова Елена Андрияновна**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5764-6441>;  
eLibrary SPIN: 2065-9023; e-mail: [Lenysionok@mail.ru](mailto:Lenysionok@mail.ru)

## AUTHORS' INFO

\* **Liudmila Yu. Barycheva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
address: 310 Mira street, 355017 Stavropol, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4069-0566>;  
eLibrary SPIN: 8946-3393; e-mail: [for\\_ludmila@inbox.ru](mailto:for_ludmila@inbox.ru)

**Liudmila V. Dushina**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5806-972X>;  
eLibrary SPIN: 3599-5095; e-mail: [dushina.stv@gmail.com](mailto:dushina.stv@gmail.com)

**Sergey S. Masalskiy**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2048-5709>;  
eLibrary SPIN: 1709-2182; e-mail: [masalsky85@gmail.com](mailto:masalsky85@gmail.com)

**Yuri S. Smolkin**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7876-6258>;  
eLibrary SPIN: 7068-4939; e-mail: [smolking@df.ru](mailto:smolking@df.ru)

**Natalia A. Kozmova**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0971-5347>;  
eLibrary SPIN: 5236-9634; e-mail: [n-kozмова@mail.ru](mailto:n-kozмова@mail.ru)

**Elena A. Kuropatnikova**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5764-6441>;  
eLibrary SPIN: 2065-9023; e-mail: [Lenysionok@mail.ru](mailto:Lenysionok@mail.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1573>

## Эпидемиология хронических индуцированных крапивниц в городе Москве

Д.С. Фомина<sup>1, 2</sup>, Н.П. Мальцева<sup>1</sup>, С.А. Сердотецкова<sup>1</sup>, И.В. Данилычева<sup>3</sup>, М.С. Лебедкина<sup>1</sup>, В.И. Михайлова<sup>1</sup>, Е.В. Ковалькова<sup>1</sup>, Н.С. Чикунов<sup>4</sup>, А.В. Караулов<sup>2</sup>, М.А. Лысенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница № 52, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Московский центр инновационных технологий в здравоохранении, Москва, Российская Федерация

### АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Хронические индуцированные формы крапивницы — группа заболеваний, характеризующаяся развитием уртикарных высыпаний и/или ангиоотёков в течение 6 и более недель в ответ на воздействие специфических триггеров. По данным мировой научной литературы, встречаемость хронических индуцированных форм крапивницы достаточно высока и составляет 0,5% общей популяции и примерно 20–30% всех хронических крапивниц. Статистических данных о распространённости физических форм крапивницы в Российской Федерации нет.

**Цель** — оценка эпидемиологии хронических индуцированных крапивниц в рамках популяции одного региона.

**Материалы и методы.** Анализ осуществлялся посредством подсчёта количества уникальных случаев обращений взрослого населения по поводу данной патологии в амбулаторных формах Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) г. Москвы с 2017 по 2021 г., включая поиск по ключевым словам.

**Результаты.** Распространённость хронических индуцированных форм крапивницы в Москве коррелирует с опубликованными международными эпидемиологическими данными. Среди обратившихся по поводу хронических индуцированных форм крапивницы преобладали женщины (74,2%), медиана возраста составила 43,0 года (37 лет у мужчин и 46,4 года у женщин). Из всех верифицированных случаев хронических индуцированных форм крапивницы самым распространённым типом является дермографическая крапивница (11,12%), далее следуют контактная (5,36%), холинергическая (2,28%), холодовая (1,92%), замедленная крапивница от давления (0,36%), вибрационная (0,11%), аквагенная (0,1%) и тепловая (0,08%) формы. Показатели хронических индуцированных форм крапивницы в Москве высоки и так же, как и в мировой практике, имеют значимую тенденцию к росту. Необходимо внедрение провокационного тестирования для верификации диагноза, использование валидизированных опросников и систематического наблюдения пациентов с хроническими индуцированными формами крапивницы.

**Заключение.** Таким образом, необходимо дальнейшее изучение данной когорты пациентов с целью верификации диагноза, оценки тяжести течения хронических индуцированных форм крапивницы, коморбидных заболеваний и ответа на проводимую терапию.

**Ключевые слова:** хроническая индуцированная крапивница; эпидемиология; провокационное тестирование.

### Как цитировать

Фомина Д.С., Мальцева Н.П., Сердотецкова С.А., Данилычева И.В., Лебедкина М.С., Михайлова В.И., Ковалькова Е.В., Чикунов Н.С., Караулов А.В., Лысенко М.А. Эпидемиология хронических индуцированных крапивниц в городе Москве // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 3. С. 317–327. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1573>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1573>

## Epidemiology of chronic inducible urticaria in Moscow

Daria S. Fomina<sup>1,2</sup>, Natalya P. Maltseva<sup>1</sup>, Sofia A. Serdotetskova<sup>1</sup>, Inna V. Danilycheva<sup>3</sup>, Marina S. Lebedkina<sup>1</sup>, Valeriya I. Mikhaylova<sup>1</sup>, Elena V. Kovalkova<sup>1</sup>, Nikita S. Chikunov<sup>4</sup>, Alexander V. Karaulov<sup>2</sup>, Mariana A. Lysenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** Chronic inducible urticaria is a group of diseases that is characterized by the development of wheals, angioedema, or both in response to specific triggers for  $\geq 6$  weeks. According to global scientific international literature, the occurrence of chronic inducible urticaria is 0.5% in the general population and approximately 20%–30% in all chronic urticarias. The prevalence of chronic inducible urticaria has no statistical data in the Russian Federation.

**AIM:** This study aimed to evaluate the region-specific epidemiology of different forms of chronic inducible urticaria.

**MATERIALS AND METHODS:** The analysis is based on the number of unique cases extracted from the medical care records in the adults' segment of the digital platform United medical information and analytical system (UMIAS) (outpatient forms) in Moscow from 2017 to 2021, including keyword search.

**RESULTS:** This study indicated that the prevalence of chronic inducible urticaria in Moscow is correlated with published global epidemiological data. Among patients with chronic inducible urticarial, females predominate (74.2%), and the median age was 43.8 years (37 years in males and 46.4 in females). The most common form in all verified cases of chronic inducible urticaria is symptomatic dermographism (11.12%), followed by contact urticaria (5.36%), cholinergic urticaria (2.28%), cold urticaria (1.92%), delayed pressure urticaria (0.36%), vibratory urticaria (0.11%), aquagenic urticaria (0.1%), and heat urticaria (0.08%). Chronic inducible urticaria rates in Moscow are high, which increase as in global practice. This research has limitations, including the lack of ubiquitous implementation of standard protocols of provocation testing in outpatient units and the low percentage of using validated questionnaires in the routine management of patients with chronic inducible urticaria.

**CONCLUSIONS:** Further studies dedicated to this topic are greatly necessary to answer a wide spectrum of questions, including the diagnosis process and evaluation of the severity of chronic inducible urticaria, comorbid conditions, and optimization of the treatment protocols adapted for the particular phenotype.

**Keywords:** chronic inducible urticaria; epidemiology; provocation testing.

### To cite this article

Fomina DS, Maltseva NP, Serdotetskova SA, Danilycheva IV, Lebedkina MS, Mikhaylova VI, Kovalkova EV, Chikunov NS, Karaulov AV, Lysenko MA. Epidemiology of chronic inducible urticaria in Moscow. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(3):317–327. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1573>

## BACKGROUND

Chronic inducible urticaria (CIndU) is characterized by the appearance of urticarial elements and/or angioedema lasting  $\geq 6$  weeks in response to specific triggers [1–3]. Depending on the nature of the trigger, CIndU can be caused by physical factors (cold, heat, solar, vibratory, delayed pressure urticaria, symptomatic dermatographism) and non-physical factors (cholinergic exposure, aquagenic, or contact) [1, 3, 4].

As per the existing literature, the incidence of CIndU is quite high, affecting about 0.5% of the general population and contributing to approximately 20%–30% of all cases of chronic urticaria [4, 5]. The most common type of CIndU is symptomatic dermatographism (10% of all chronic urticarias) with a reported prevalence of 2%–5% in the general population [6]. Cold urticaria, on the other hand, is responsible for about 5%–30% of all chronic urticarial cases while its incidence in the general population is only 0.05%; in countries with cold climates, these measures are even higher [7–9]. Regarding non-physical factors, cholinergic urticaria is found in 11.2% of cases, more often between the ages 26–28 years (up to 20% of patients) [10]. Other rare forms of CIndU include solar (0.5%), thermal urticaria (0.2%), and vibratory angioedema (0.1%) [11].

The majority of studies have described that the peak incidence of CIndU is seen in young to middle-aged people (in the 2nd–4th decade of life) [10, 12]. In general, CIndU is characterized by a longer duration of the disease and lower chances of spontaneous remissions within one year in comparison with chronic spontaneous urticaria [13, 14].

Curto-Barredo et al. [15] studied various phenotypes of chronic urticaria and stated that CIndUs are characterized by a lower incidence of concomitant autoimmune diseases and angioedema. In particular, the cold and cholinergic forms are characterized by a high proportion of systemic reactions, especially following massive exposure to the causative trigger, such as being immersed in cold water or prolonged intraoperative time for patients with cold urticaria and increased physical activity with intense sweating in patients with cholinergic urticaria [16, 17]. Furthermore, the comorbid occurrence of chronic spontaneous urticaria and CIndU is observed in an average of one-third of all cases of chronic urticaria [13, 18]. Notably, Sánchez et al. [19] described a sizeable 76.9% incidence of CIndU with chronic spontaneous urticaria. Nevertheless, most authors consider the presence of CIndU in a patient with chronic spontaneous urticaria to be a predictor of a more severe and prolonged course of the disease [20]. Cases of several CIndUs coexisting in one patient have also been described; however, the existence of such combinations has not been corroborated by large-scale randomized controlled studies [20–24].

The pathogenesis of the development of symptoms in CIndU is yet to be comprehended. It is known that there is a definite progression from activation to degranulation of mast cells, followed by the release of histamine and other pro-inflammatory mediators [25] which leads to the symptoms.

However, it is unclear whether skin mast cells are activated by a physical trigger or by an increase in body temperature.

To ascertain a diagnosis of CIndU, the patient's medical history, confirmatory photographs of the skin, and results of provocation testing are used [26]. Provocation tests help to determine a specific trigger's threshold which can elicit the urticarial reaction to evaluate the effectiveness of drug therapy and prescribe custom-tailored recommendations to the patient [27, 28].

The treatment for CIndU is primarily aimed at limiting contact with the trigger, which is not always achievable in real life. The first line of drug therapy comprises non-sedative H1-histamine receptor antagonists which, at a standard dose, allow control over the disease symptoms in an average of 20%–30% of patients with CIndU [5]. Doubling or quadrupling the dose of antihistamines is reported to slightly increase the success of drug therapy [29, 30]. However, some studies have shown that this therapy is less effective in patients with a comorbid course of CIndU and chronic spontaneous urticaria [28, 31]. Omalizumab can be used as off-label therapy or in patients with concomitant chronic spontaneous urticaria. Several clinical studies have shown that omalizumab therapy may be effective in patients who do not respond to antihistamine treatment [32–36]; however, its use is limited by the lack of official guidelines for its clinical use in CIndU.

Patients with CIndU are commonly young age individuals with a significant history of prolonged urticarial symptoms, have a high risk of anaphylaxis, and often report a decrease in the quality of life and non-responsiveness to treatment [10, 12–14, 16, 17, 20]. Therefore, there is a need to explore CIndU, focusing on its epidemiology, pathogenesis, comorbid pathologies, diagnostic algorithms, the effectiveness of therapy, and reasons for the failure of pharmacological treatment. Accordingly, **this study aimed** to determine the epidemiology of inducible urticaria in the adult population from the outpatient forms of the UMIAS (United Medical Information Analysis System of Moscow) using a keyword search.

## MATERIALS AND METHODS

### Study design

A retrospective cross-sectional analysis of the outpatient card data from the Moscow UMIAS from 2017 to 2021 was carried out to determine the unique number of adult clinical encounters of chronic urticaria.

### Eligibility criteria

All cases of a medical encounter for chronic urticaria (code L50 per the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – tenth revision, ICD-10) or containing the following keywords and phrases: “induced,” “cold,” “dermatographic,” “delayed pressure urticaria,” “solar,” “cholinergic,” “thermal,” “aquagenic,” “vibratory,” or “contact urticaria” were included.

To calculate the indicator “medical encounter for this disease,” we used settings that allowed the selection of cases based on the results of physical examination done by one of the doctors (examination by a general practitioner, allergist-immunologist, pediatrician, surgeon, or a dermatovenereologist) where the L50.8 ICD-10 code was indicated without taking into account the type of diagnosis and results of examinations by other specialists and discharge summaries, where diagnosis type was indicated as “Primary,” “Complication of the underlying disease,” or “Concurrent.”

The aforementioned specialists were selected due to the keywords used in the diagnoses description (in the results of the examination) of the cases in which the type of diagnosis for urticaria is not indicated as “Primary,” “Complication of the underlying disease,” or “Concurrent.”

### Data analysis

The sample size was not previously calculated. The number of unique encounter cases of chronic urticaria was calculated as the number of unique patients who presented at least once with urticaria in each study year.

The number of male/female patients presenting for CIndU and the age of the presenting patients were calculated as indicators of the number of unique patients who presented at least once for urticaria in the study year.

To compute the indicator “percentage of the total number of cases in patients with CIndU,” the total number of encounters in the study year, and not the number of encounters for the entire observation period, was used.

To determine the number of patients in the categories “concomitant allergopathology” and “other concomitant

diseases,” the number of cases with at least one of the concomitant disease codes in patients with inducible urticarias was used.

A specialized statistical software package was not used for the calculation.

## RESULTS

Between January 2017 and December 2021, 127,847 people over the age of 18 years were diagnosed with chronic urticaria (L50 according to ICD-10) and applied for outpatient care at medical organizations of the Moscow Healthcare Department. Of these, 17,715 (13.8%) were diagnosed with CIndU (L50.2, L50.3, L50.4, L50.5, L50.6, and L50.8 according to ICD-10). A majority of these patients with CIndU (74.2%) were females. The patients with CIndU applying for medical help for this disease had a median age of 43 years (range: 18–99 years; median age for males = 37 years, for females = 46.4 years).

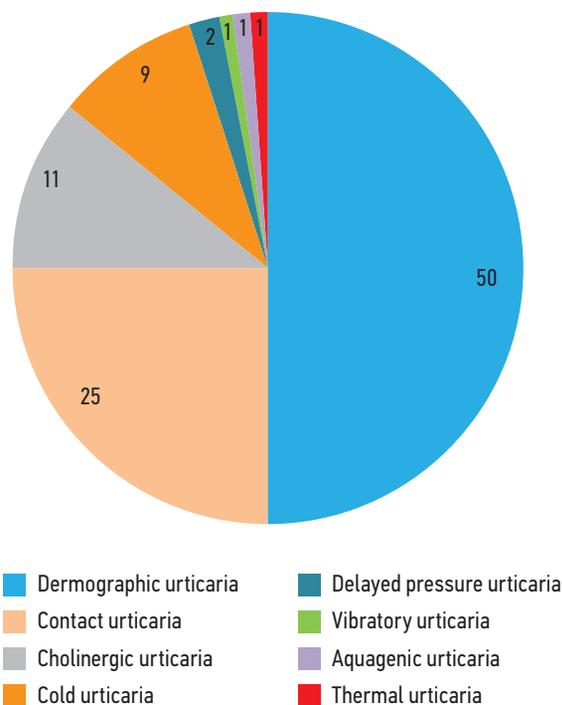
In 77.32% of cases, the trigger for the appearance of rashes in CIndU was not determined since provocation testing was not performed. In cases where the trigger was identified, the most common trigger was dermographic ( $n=1948$ , 11.12%), followed by contact ( $n=950$ , 5.36%), cholinergic ( $n=403$ , 2.28%), cold ( $n=340$ , 1.92%), delayed pressure ( $n=64$ , 0.36%), vibratory ( $n=20$ , 0.11%), aquagenic ( $n=19$ , 0.1%), and thermal ( $n=14$ , 0.08%). Figure 1 illustrates the prevalence of various forms of induced urticaria with respect to all verified disease cases – dermographic urticaria (50%), contact (25%), cholinergic (11%), cold (9%), delayed pressure (2%), vibratory (1%), aquagenic (1%), and thermal (1%).

Among patients with CIndU, the following concomitant allergic diseases were noted – allergic rhinitis ( $n=720$ , 4.06%), bronchial asthma ( $n=716$ , 4.04%), atopic dermatitis ( $n=103$ , 0.32%), and allergic conjunctivitis ( $n=29$ , 0.17%) (Figure 2).

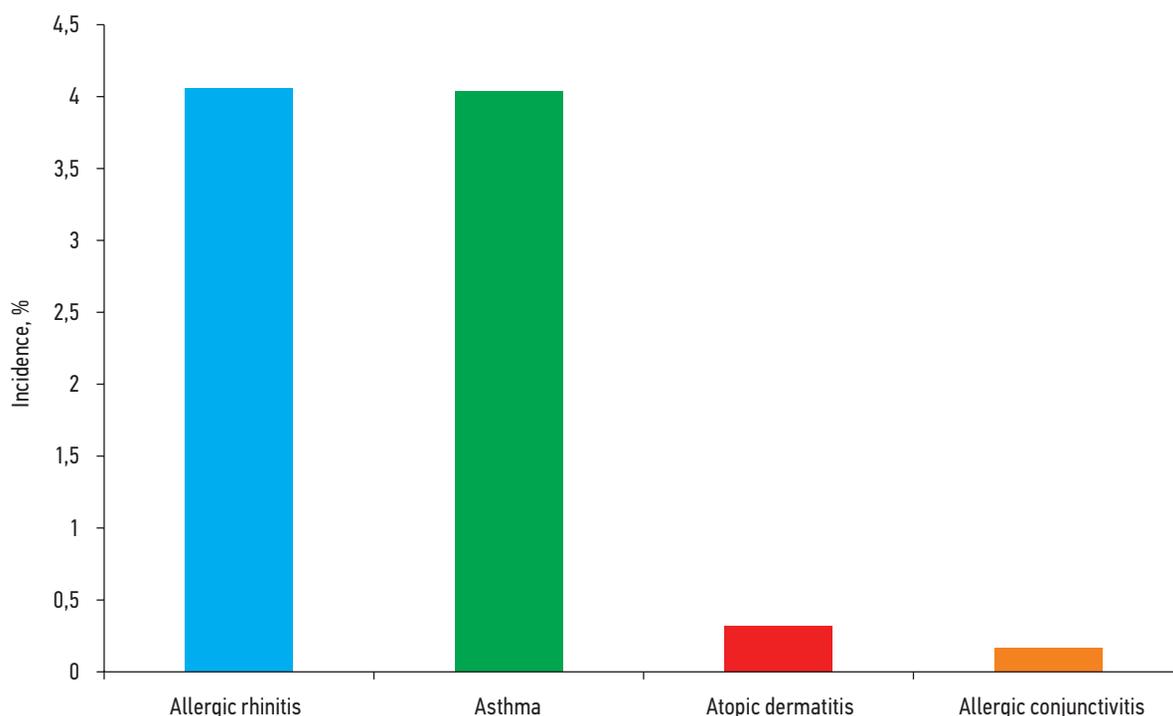
A combination of several comorbidities was also studied, including Th2-associated and autoimmune diseases, which were previously considered to be risk factors for the protracted course of chronic spontaneous urticaria in patients with CIndU. Diseases of the gastrointestinal tract (gastroesophageal reflux disease, eosinophilic esophagitis) were registered in 14 (0.08%) patients, endocrine diseases (chronic autoimmune thyroiditis, type 1 diabetes mellitus) in 14 (0.08%) patients, autoimmune diseases (vitiligo, Sjogren’s syndrome, ankylosing spondylitis, scleroderma) in 16 (0.09%) patients, diseases of upper respiratory tract (chronic rhinosinusitis with nasal polyposis) in 11 (0.06%) patients, and hematological diseases (B12-deficiency anemia) in 34 (0.19%) patients (Figure 3).

## DISCUSSION

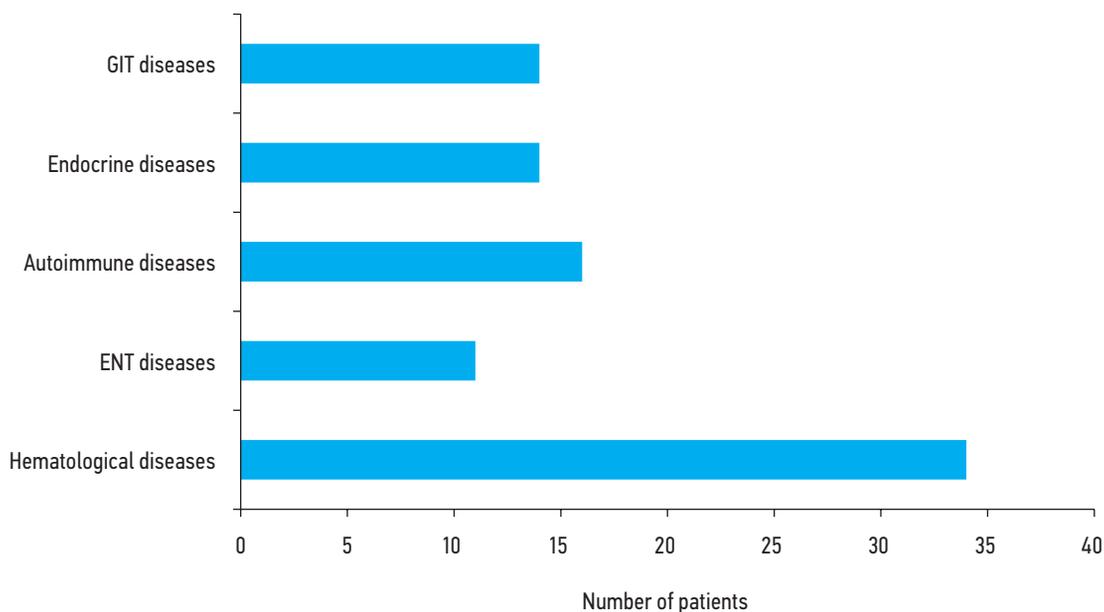
We found that the most common type of CIndU in Moscow was dermographic urticaria, which correlates with the global incidence of this disease. Furthermore, cold urticaria is the second most common form of CIndU worldwide, whereas,



**Fig. 1.** Correlation of the incidence of different chronic inducible urticaria types (in %).



**Fig. 2.** Incidence of atopic diseases in patients with chronic inducible urticaria.



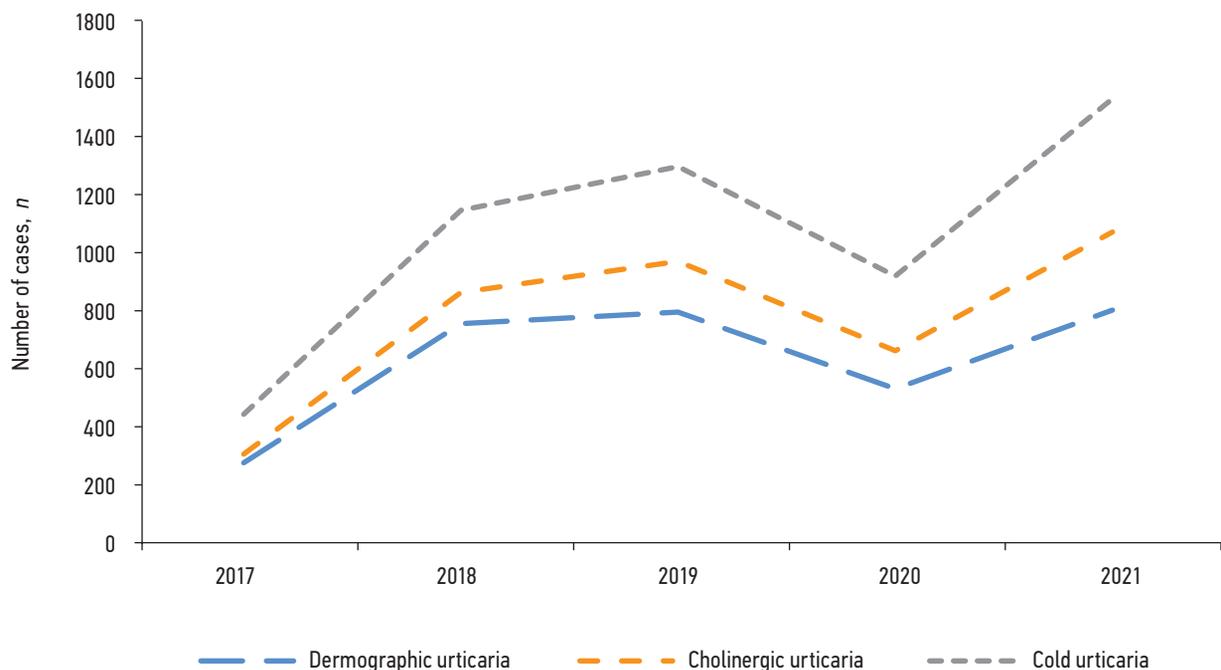
**Fig. 3.** Incidence of comorbidities in patients with chronic inducible urticaria.

**Note:** GIT: gastrointestinal tract; ENT: otorhinolaryngological (ear, nose, throat) diseases.

in Moscow, this variety was the fourth most commonly diagnosed form of inducible urticaria. This considerable difference may have occurred due to low clinical suspicion of this pathology in primary care specialists practicing in Moscow. For the same reasons, i.e., the lack of awareness about different types of CIndU in primary care professionals

as well as irregularity in the use of provocation tests, contact urticaria ranks so high in this study.

It can be reasonably presumed that the frequency distribution of different CIndU types may change after provocation testing and diagnosis verification. However, dermatographic urticaria may still be the most prevalent type



**Fig. 4.** Increase in the incidence of outpatient visits by patients with cholinergic urticaria, cold urticaria, and dermatographic urticaria.

since it can be easily diagnosed using a common testing procedure (stroke test) which can be carried out by doctors even outside of specialized center conditions. It is noteworthy that from 2017 to 2021, there was a several-fold increase in the number of outpatient visits not only for patients with cold urticaria but also for other CIndU types despite the coronavirus pandemic of 2020 which significantly limited the possibilities of outpatient care. This trend of an increased number of chronic urticaria cases may not only be attributed to an actual increase in disease incidence but also to the efforts of the UCARE<sup>1</sup> centers. These centers execute active awareness campaigns toward the popularization and implementation of CIndU study protocols into clinical practice to increase the clinical suspicion of outpatient specialists and amplify the percentage of verified diagnoses (Figures 4 and 5).

In addition, the findings of greater prevalence of CIndU in the female gender as well as the median age of onset in the 3rd–4th decade of life observed in our study correlate with the existing epidemiological statistics on this disease. Moreover, a low prevalence of atopic diseases in patients with CIndU indicates that the pathogenesis of this disease may involve not only ‘true allergic’ immediate hypersensitivity reactions, but also autoimmune and auto-allergic mechanisms in which nonspecific activation of mast cells and basophils occurs.

### Study limitations

Data regarding provocation testing was not available for all clinical encounters of chronic urticaria. Even though this method is currently the gold standard not only for diagnosis

verification but also for determining the management plan and disease prognosis, the diagnosis of CIndU was often made by primary care specialists either empirically or based on clinical and anamnestic data. For definite differential diagnosis of this pool of patients, proactive observation and standardized methods of provocation testing are required.

## CONCLUSION

CIndU is highly prevalent in Moscow and continues to have a significant upward trend, which is consistent with the epidemiological data for the world. However, the generalizability of our study results was limited by a lack of universal protocol for provocation testing, the impracticality of conducting certain provocation tests in outpatient settings, the low percentage of validated questionnaires used, and inconsistent observation of patients with CIndU. Thus, further studies of this patient cohort are necessary to develop criteria for verifying the diagnosis, assessing the severity of CIndU and comorbid diseases, and estimating the response to ongoing therapy.

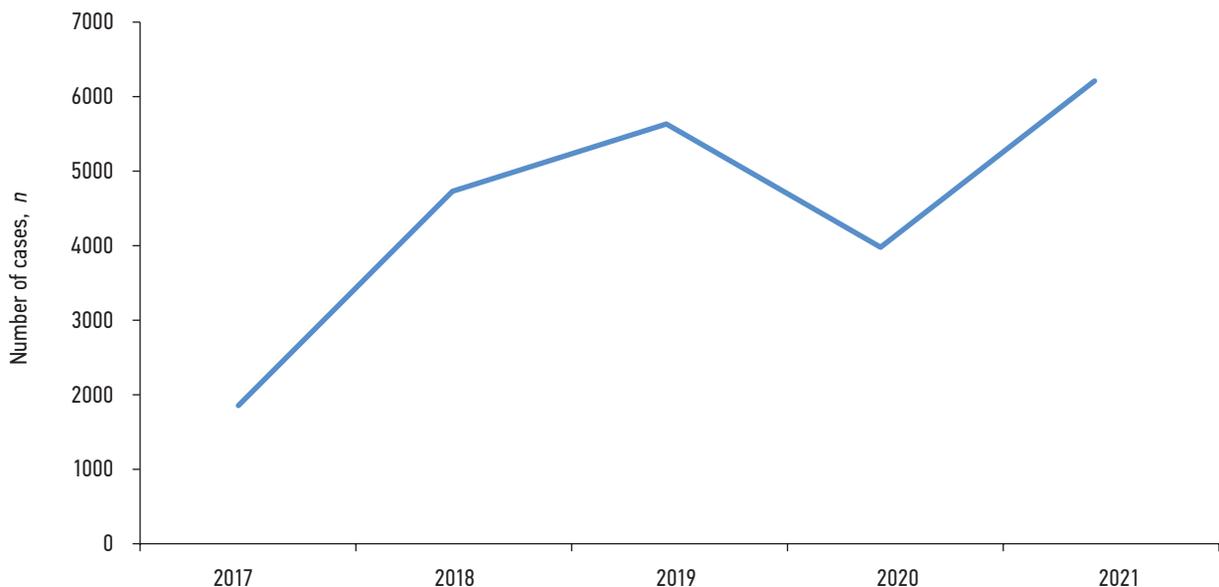
## ADDITIONAL INFORMATION

**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.** 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

<sup>1</sup> UCARE-center — Urticaria Centers of Reference and Excellence.



**Fig. 5.** Increase in the incidence of outpatient visits by patients with delayed pressure urticaria.

of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. D.S. Fomina — a literature review, a literature collection and analysis, writing an article, editing of the article; N.P. Maltseva, S.A. Serdotetskova — a literature review, a literature collection and analysis, data analysis, writing an article, editing of the article; I.V. Danilycheva — a literature

review, a literature collection and analysis, editing of the article; M.S. Lebedkina, V.I. Mikhaylova — data analysis, writing an article; E.V. Kovalkova — a literature review, a literature collection and analysis, data analysis; N.S. Chikunov — preparation data for further analysis and hypothesis testing, A.V. Karaulov, M.A. Lysenko — oversaw the study.

## REFERENCES

1. Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists; Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. Federal clinical guidelines. Urticaria. Moscow; 2019. 60 p. (In Russ).
2. Borzova EY. Diagnosis of chronic induced urticaria. *Russ Allergol J.* 2019;16(2):5–13. (In Russ).
3. Zuberbier T, Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022;77(3):734–766. doi: 10.1111/all.15090
4. Dice JP. Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24(2):225–246.vi. doi: 10.1016/j.iac.2004.01.005
5. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to approach chronic inducible urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1119–1130. doi: 10.1016/j.jaip.2018.03.007
6. Weller K, Altrichter S, Ardelean E, et al. Chronic urticaria. Prevalence, course, prognostic factors and impact. (In German). *Hautarzt.* 2010;61(9):750–757. doi: 10.1007/s00105-010-1933-8
7. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Experimental Dermatol.* 2007;32(3):241–245. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02376.x
8. Möller A, Henz BM. Cold urticaria. In: Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, Monroe E, eds. Urticaria. Springer; 1998. P. 69–78.
9. Katsarou-Katsari A, Makris M, Lagogianni E, et al. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study. *JEADV.* 2008;22(12):1405–1411. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02840.x
10. Zuberbier T, Althaus C, Chantraine-Hess S, Czarnetzki BM. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults. *J Am Academy Dermatol.* 1994;31(6):978–981. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70267-5
11. Chong WS, Khoo SW. Solar urticaria in Singapore: an uncommon photodermatosis seen in a tertiary dermatology center over a 10-year period. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004;20(2):101–104. doi: 10.1111/j.1600-0781.2004.00083.x
12. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, et al. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. *Allergy.* 1997;52(5):504–513. doi: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb02593.x
13. Jain SV, Mullins RJ. Cold urticaria: a 20-year follow-up study. *JEADV.* 2016;30(12):2066–2071. doi: 10.1111/jdv.13841
14. Kring Tannert L, Stahl Skov P, Bjerremann Jensen L, et al. Cold urticaria patients exhibit normal skin levels of functional mast cells and histamine after tolerance induction. *Dermatol (Basel, Switzerland).* 2012;224(2):101–105. doi: 10.1159/000336572
15. Curto-Barredo L, Archilla LR, Vives GR, et al. Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(7):641–647. doi: 10.2340/00015555-2941
16. Vadas P, Sinilaite A, Chaim M. Cholinergic urticaria with anaphylaxis: an underrecognized clinical entity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(2):284–291. doi: 10.1016/j.jaip.2015.09.021

17. Bizjak M, Košnik M, Dinevski D, et al. Risk factors for systemic reactions in typical cold urticaria: results from the COLD-CE study. *Allergy*. 2022;77(7):2185–2199. doi: 10.1111/all.15194
18. Trevisonno J, Balram B, Netchiporouk E, Ben-Shoshan M. Physical urticaria: review on classification, triggers and management with special focus on prevalence including a meta-analysis. *Postgraduate Med*. 2015;127(6):565–570. doi: 10.1080/00325481.2015.1045817
19. Sánchez J, Amaya E, Acevedo A, et al. Prevalence of inducible urticaria in patients with chronic spontaneous urticaria: associated risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):464–470. doi: 10.1016/j.jaip.2016.09.029
20. Kozel MM, Mekkes J, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Academy Dermatol*. 2001;45(3):387–391. doi: 10.1067/mjd.2001.116217
21. Diehl KL, Erickson C, Calame A, Cohen PR. A woman with solar urticaria and heat urticaria: a unique presentation of an individual with multiple physical urticarias. *Cureus*. 2021;13(8):e16950. doi: 10.7759/cureus.16950
22. Cheon HW, Han SJ, Yeo SJ, et al. A case of combined cholinergic and cold urticaria. *Korean J Internal Med*. 2012;27(4):478–479. doi: 10.3904/kjim.2012.27.4.478
23. Zimmer S, Peveling-Oberhag A, Weber A, et al. Unique coexistence of cold and solar urticaria and its efficient treatment. *Brit J Dermatol*. 2016;174(5):1150–1152. doi: 10.1111/bjd.14354
24. Mathelier-Fusade P, Aissaoui M, Chabane MH, et al. Association of cold urticaria and aquagenic urticaria. *Allergy*. 1997;52(6):678–679. doi: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb01055.x
25. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev*. 2018;282(1):232–247. doi: 10.1111/imr.12632
26. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias — The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71(6):780–802. doi: 10.1111/all.12884
27. Pereira A, Motta AA, Kalil J, Agondi RC. Chronic inducible urticaria: confirmation through challenge tests and response to treatment. *Einstein (Sao Paulo Brazil)*. 2020;18:eA05175. doi: 10.31744/einstein\_journal/2020ao5175
28. Maurer M, Giménez-Arnau A, Ensina LF, et al. Chronic urticaria treatment patterns and changes in quality of life: AWARE study 2-year results. *World Allergy Organization J*. 2020;13(9):100460. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100460
29. Koch K, Weller K, Werner A, et al. Antihistamine up dosing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(5):1483–1485.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.026
30. Abajian M, Curto-Barredo L, Krause K, et al. Rupatadine 20 mg and 40 mg are effective in reducing the symptoms of chronic cold urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(1):56–59. doi: 10.2340/00015555-2150
31. Rossi O, Piccirillo A, Iemoli E, et al. Socio-economic burden and resource utilisation in Italian patients with chronic urticaria: 2-year data from the AWARE study. *World Allergy Organization J*. 2020;13(12):100470. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100470
32. Maurer M, Metz M, Brehler R, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):638–649. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.032
33. Metz M, Schütz A, Weller K, et al. Omalizumab is effective in cold urticaria—results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):864–867.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.043
34. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatological Sci*. 2014;73(1):57–62. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.08.011
35. Maure M, Schütz A, Weller K, et al. Omalizumab is effective in symptomatic dermatographism—results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):870–873.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.042
36. Ghazanfar MN, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: evaluation of 154 patients. *Brit J Dermatol*. 2016;175(2):404–406. doi: 10.1111/bjd.14540

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Клинические рекомендации. Крапивница. Москва, 2019. 60 с.
2. Борзова Е.Ю. Диагностика хронических индуцированных крапивниц // Российский аллергологический журнал. 2019. Т. 16, № 2. С. 5–13.
3. Zuberbier T., Latiff A.H., Abuzakouk M., et al. The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria // *Allergy*. 2022. Vol. 77, N 3. P. 734–766. doi: 10.1111/all.15090
4. Dice J.P. Physical urticaria // *Immunology and allergy clinics of North America*. 2004. Vol. 24, N 2. P. 225–246.vi. doi: 10.1016/j.iac.2004.01.005
5. Maurer M., Fluhr J.W., Khan D.A. How to approach chronic inducible urticaria // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018. Vol. 6, N 4. P. 1119–1130. doi: 10.1016/j.jaip.2018.03.007
6. Weller K., Altrichter S., Ardelean E., et al. Chronic urticaria. Prevalence, course, prognostic factors and impact. (In German) // *Hautarzt*. 2010. Vol. 61, N 9. P. 750–757. doi: 10.1007/s00105-010-1933-8
7. Siebenhaar F., Weller K., Mlynek A., et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment // *Clin Experimental Dermatol*. 2007. Vol. 32, N 3. P. 241–245. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02376.x
8. Möller A., Henz B.M. Cold urticaria // Henz B.M., Zuberbier T., Grabbe J., Monroe E., eds. *Urticaria*. Springer; 1998. P. 69–78.
9. Katsarou-Katsari A., Makris M., Lagogianni E., et al. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study // *J EADV*. 2008. Vol. 22, N 12. P. 1405–1411. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02840.x
10. Zuberbier T., Althaus C., Chantraine-Hess S., Czarnetzki B.M. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults // *J Am Academy Dermatol*. 1994. Vol. 31, N 6. P. 978–981. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70267-5
11. Chong W.S., Khoo S.W. Solar urticaria in Singapore: an uncommon photodermatosis seen in a tertiary dermatology center over a 10-year period // *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2004. Vol. 20, N 2. P. 101–104. doi: 10.1111/j.1600-0781.2004.00083.x
12. Kontou-Fili K., Borici-Mazi R., Kapp A., et al. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI

- position paper // *Allergy*. 1997. Vol. 52, N 5. P. 504–513. doi: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb02593.x
13. Jain S.V., Mullins R.J. Cold urticaria: a 20-year follow-up study // *J EADV*. 2016. Vol. 30, N 12. P. 2066–2071. doi: 10.1111/jdv.13841
14. Kring T.L., Stahl S.P., Bjerremann J.L., et al. Cold urticaria patients exhibit normal skin levels of functional mast cells and histamine after tolerance induction // *Dermatol (Basel Switzerland)*. 2012. Vol. 224, N 2. P. 101–105. doi: 10.1159/000336572
15. Curto-Barredo L., Archilla L.R., Vives G.R., et al. Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment // *Acta Derm Venereol*. 2018. Vol. 98, N 7. P. 641–647. doi: 10.2340/00015555-2941
16. Vadas P., Sinilaite A., Chaim M. Cholinergic urticaria with anaphylaxis: an underrecognized clinical entity // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016. Vol. 4, N 2. P. 284–291. doi: 10.1016/j.jaip.2015.09.021
17. Bizjak M., Košnik M., Dinevski D., et al. Risk factors for systemic reactions in typical cold urticaria: results from the COLD-CE study // *Allergy*. 2022. Vol. 77, N 7. P. 2185–2199. doi: 10.1111/all.15194
18. Trevisonno J., Balram B., Netchiporouk E., Ben-Shoshan M. Physical urticaria: review on classification, triggers and management with special focus on prevalence including a meta-analysis // *Postgraduate Med*. 2015. Vol. 127, N 6. P. 565–570. doi: 10.1080/00325481.2015.1045817
19. Sánchez J., Amaya E., Acevedo A., et al. Prevalence of inducible urticaria in patients with chronic spontaneous urticaria: associated risk factors // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017. Vol. 5, N 2. P. 464–470. doi: 10.1016/j.jaip.2016.09.029
20. Kozel M.M., Mekkes J.R., Bossuyt P.M., Bos J.D. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients // *J Am Academy Dermatol*. 2001. Vol. 45, N 3. P. 387–391. doi: 10.1067/mjd.2001.116217
21. Diehl K.L., Erickson C., Calame A., Cohen P.R. A woman with solar urticaria and heat urticaria: a unique presentation of an individual with multiple physical urticarias // *Cureus*. 2021. Vol. 13, N 8. P. e16950. doi: 10.7759/cureus.16950
22. Cheon H.W., Han S.J., Yeo S.J., et al. A case of combined cholinergic and cold urticaria // *Korean J Internal Med*. 2012. Vol. 27, N 4. P. 478–479. doi: 10.3904/kjim.2012.27.4.478
23. Zimmer S., Peveling-Oberhag A., Weber A., et al. Unique coexistence of cold and solar urticaria and its efficient treatment // *Brit J Dermatol*. 2016. Vol. 174, N 5. P. 1150–1152. doi: 10.1111/bjd.14354
24. Mathelier-Fusade P., Aissaoui M., Chabane M.H., et al. Association of cold urticaria and aquagenic urticaria // *Allergy*. 1997. Vol. 52, N 6. P. 678–679. doi: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb01055.x
25. Church M.K., Kolkhir P., Metz M., Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria // *Immunol Rev*. 2018. Vol. 282, N 1. P. 232–247. doi: 10.1111/imr.12632
26. Magerl M., Altrichter S., Borzova E., et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias — The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision // *Allergy*. 2016. Vol. 71, N 6. P. 780–802. doi: 10.1111/all.12884
27. Pereira A., Motta A.A., Kalil J., Agondi R.C. Chronic inducible urticaria: confirmation through challenge tests and response to treatment // *Einstein (Sao Paulo Brazil)*. 2020. Vol. 18. P. eA05175. doi: 10.31744/einstein\_journal/2020ao5175
28. Maurer M., Giménez-Arnau A., Ensina L.F., et al. Chronic urticaria treatment patterns and changes in quality of life: AWARE study 2-year results // *World Allergy Organization J*. 2020. Vol. 13, N 9. P. 100460. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100460
29. Koch K., Weller K., Werner A., et al. Antihistamine up dosing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 138, N 5. P. 1483–1485. e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.026
30. Abajian M., Curto-Barredo L., Krause K., et al. Rupatadine 20 mg and 40 mg are effective in reducing the symptoms of chronic cold urticaria // *Acta Derm Venereol*. 2016. Vol. 96, N 1. P. 56–59. doi: 10.2340/00015555-2150
31. Rossi O., Piccirillo A., Iemoli E., et al. Socio-economic burden and resource utilisation in Italian patients with chronic urticaria: 2-year data from the AWARE study // *World Allergy Organization J*. 2020. Vol. 13, N 12. P. 100470. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100470
32. Maurer M., Metz M., Brehler R., et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 2. P. 638–649. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.032
33. Metz M., Schütz A., Weller K., et al. Omalizumab is effective in cold urticaria—results of a randomized placebo-controlled trial // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 140, N 3. P. 864–867. e5. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.043
34. Metz M., Ohanyan T., Church M.K., Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis // *J Dermatological Sci*. 2014. Vol. 73, N 1. P. 57–62. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.08.011
35. Maurer M., Schütz A., Weller K., et al. Omalizumab is effective in symptomatic dermographism—results of a randomized placebo-controlled trial // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 140, N 3. P. 870–873. e5. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.042
36. Ghazanfar M.N., Sand C., Thomsen S.F. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: evaluation of 154 patients // *Brit J Dermatol*. 2016. Vol. 175, N 2. P. 404–406. doi: 10.1111/bjd.14540

## AUTHORS' INFO

\* **Daria S. Fomina**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; address: 3, Pekhotnaya st., Moscow, 123182, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>; eLibrary SPIN: 3023-4538; e-mail: [daria\\_fomina@mail.ru](mailto:daria_fomina@mail.ru)

**Natalya P. Maltseva**, MD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4022-3570>; eLibrary SPIN: 2588-5718; e-mail: [filippova-nataly@mail.ru](mailto:filippova-nataly@mail.ru)

## ОБ АВТОРАХ

\* **Фомина Дарья Сергеевна**, к.м.н., доцент; адрес: Россия, Москва, 123182, ул. Пехотная, д. 3; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>; eLibrary SPIN: 3023-4538; e-mail: [daria\\_fomina@mail.ru](mailto:daria_fomina@mail.ru)

**Мальцева Наталья Петровна**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4022-3570>; eLibrary SPIN: 2588-5718; e-mail: [filippova-nataly@mail.ru](mailto:filippova-nataly@mail.ru)

**Sofia A. Serdotetskova, MD;**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8472-1152>;  
eLibrary SPIN: 6644-6715; e-mail: darklynx813@gmail.com

**Inna V. Danilycheva, MD, Cand. Sci. (Med.);**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8279-2173>;  
eLibrary SPIN: 4547-3948; e-mail: ivdanilycheva@mail.ru

**Marina S. Lebedkina, MD;**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9545-4720>;  
eLibrary SPIN: 1857-8154; e-mail: marina.ivanova0808@yandex.ru

**Valeriya I. Mikhaylova, MD;**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0921-9212>;  
eLibrary SPIN: 2841-9652; e-mail: lera1208@list.ru

**Elena V. Kovalkova, MD;**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1212-3767>;  
eLibrary SPIN: 3078-0976; e-mail: ev-kovalkova@ya.ru

**Nikita S. Chikunov, MD;**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0643-9423>;  
e-mail: artlicasio@gmail.com

**Alexander V. Karaulov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1930-5424>;  
eLibrary SPIN: 4122-5565; e-mail: drkaraulov@mail.ru

**Mariana A. Lysenko, MD, Dr. Sci. (Med.);**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>;  
eLibrary SPIN: 3887-6250; e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

**Сердотецкова Софья Александровна;**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8472-1152>;  
eLibrary SPIN: 6644-6715; e-mail: darklynx813@gmail.com

**Данилычева Инна Владимировна, к.м.н.;**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8279-2173>;  
eLibrary SPIN: 4547-3948; e-mail: ivdanilycheva@mail.ru

**Лебедкина Марина Сергеевна;**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9545-4720>;  
eLibrary SPIN: 1857-8154; e-mail: marina.ivanova0808@yandex.ru

**Михайлова Валерия Игоревна;**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0921-9212>;  
eLibrary SPIN: 2841-9652; e-mail: lera1208@list.ru

**Ковалькова Елена Вячеславовна;**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1212-3767>;  
eLibrary SPIN: 3078-0976; e-mail: ev-kovalkova@ya.ru

**Чикунев Никита Сергеевич;**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0643-9423>;  
e-mail: artlicasio@gmail.com

**Караулов Александр Владимирович, д.м.н., профессор;**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1930-5424>;  
eLibrary SPIN: 4122-5565; e-mail: drkaraulov@mail.ru

**Лысенко Марьяна Анатольевна, д.м.н.;**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>;  
eLibrary SPIN: 3887-6250; e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1549>

## Изучение аллергоида из пыльцы берёзы бородавчатой

О.С. Кулага<sup>1</sup>, Г.Э. Авоян<sup>1</sup>, Д.Р. Есаулова<sup>1</sup>, И.В. Андреев<sup>1</sup>, К.О. Нечай<sup>1</sup>, А.И. Андреев<sup>1</sup>, К.Б. Кичеева<sup>2</sup>, О.С. Баклакова<sup>3</sup>, О.В. Миславский<sup>1</sup>, В.И. Гегечкори<sup>2</sup>, Н.Г. Черченко<sup>1</sup>, М.Н. Санков<sup>1</sup>, А.Ю. Топтыгин<sup>1</sup>, С.М. Швец<sup>1</sup>, Т.С. Романова<sup>1</sup>, Е.А. Латышева<sup>1</sup>, А.И. Мартынов<sup>1</sup>, М.Р. Хаитов<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup> Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

### АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Пыльца берёзы является одним из главных аллергенов в средней полосе России, в Европе, Северной Америке и ряде других регионов. Аллергены, содержащиеся в пыльце берёзы, часто вызывают перекрёстную IgE-реактивность с гомологичными белками пыльцы других деревьев и различных пищевых продуктов. Аллерген-специфическая иммунотерапия в настоящий момент является единственным методом лечения аллергии, воздействующим напрямую на различные звенья патогенеза заболевания, изменяя ответ организма на действие аллергена. Клиническая эффективность аллергенспецифической иммунотерапии достигает 80–90% и выражается уменьшением клинических проявлений и потребности в лекарственных средствах. Аллергоид, в отличие от аллергена, сохраняет иммуногенность, но значительно теряет IgE-связывающую способность, что является более безопасным при аллергенспецифической иммунотерапии.

**Цель** — получение аллергоида из пыльцы берёзы бородавчатой (лат. *Bétula péndula*) путём обработки глутаровым альдегидом.

**Материалы и методы.** Очищенный аллерген, выделенный из пыльцы путём обезжиривания и водно-солевой экстракции, растворяли в фосфатно-буферном физиологическом растворе pH 7,5 и проводили полимеризацию в 0,1% растворе глутарового альдегида. Стабилизацию проводили раствором боргидрида натрия.

**Результаты.** После оценки специфической активности с использованием конкурентного иммуноферментного анализа было видно, что у аллергоида IgE-связывающая способность значительно снижена по сравнению с исходным аллергеном.

**Заключение.** В ходе работы был получен аллерген берёзы бородавчатой. Полученный аллерген содержит мажорные и минорные антигены берёзы бородавчатой (Bet v 1, Bet v 2, Bet v 3, Bet v 6, Bet v 7). На его основе получен аллергоид путём полимеризации глутаровым альдегидом. Полученный аллергоид имеет большую молекулярную массу, а также низкую IgE-связывающую способность в сравнении с исходным аллергеном. В связи с этим данный аллергоид может стать основой для получения новых препаратов аллергенспецифической иммунотерапии.

**Ключевые слова:** аллергоид; берёза; аллергенспецифическая иммунотерапия; АСИТ; стандартизация; пыльцевые аллергены; иммуноферментный анализ; ИФА.

### Как цитировать

Кулага О.С., Авоян Г.Э., Есаулова Д.Р., Андреев И.В., Нечай К.О., Андреев А.И., Кичеева К.Б., Баклакова О.С., Миславский О.В., Гегечкори В.И., Черченко Н.Г., Санков М.Н., Топтыгин А.Ю., Швец С.М., Романова Т.С., Латышева Е.А., Мартынов А.И., Хаитов М.Р. Изучение аллергоида из пыльцы берёзы бородавчатой // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 3. С. 328–335. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1549>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1549>

## Study of the silver birchpollen allergoid

Olga S. Kulaga<sup>1</sup>, Gayane E. Avoyan<sup>1</sup>, Daria R. Esaulova<sup>1</sup>, Igor V. Andreev<sup>1</sup>, Ksenia O. Nechay<sup>1</sup>, Alexandr I. Andreev<sup>1</sup>, Karina B. Kicheeva<sup>2</sup>, Olga S. Baklakova<sup>3</sup>, Oleg V. Mislavsky<sup>1</sup>, Vladimir I. Gegechkori<sup>2</sup>, Nikolay G. Cherchenko<sup>1</sup>, Mikhail N. Sankov<sup>1</sup>, Andrey J. Toptygin<sup>1</sup>, Svetlana M. Shvets<sup>1</sup>, Tatiana S. Romanova<sup>1</sup>, Elena A. Latysheva<sup>1</sup>, Alexander I. Martynov<sup>1</sup>, Musa R. Khaitov<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup> National Research Center — Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Academy of Postgraduate Education of the Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** Birch pollen is one of the main allergens in central Russia, Europe, North America, and several other regions. Allergens contained in birch pollen often cause immunoglobulin E cross-reactivity with homologous proteins both in other trees and in various foods. Allergen immunotherapy is currently the only allergy-treating method that directly affects various links in disease pathogenesis, thereby changing the body's response to the action of the allergen. The clinical effectiveness of allergen immunotherapy reaches 80%–90% and is expressed by decreased clinical manifestations and the need for drugs. An allergoid, unlike an allergen, retains its immunogenicity, but significantly loses its allergenicity, which makes it safer for use with allergen immunotherapy.

**AIM:** To obtain an allergoid from the pollen of silver birch (*Bétula péndula*) by processing it with glutaraldehyde.

**MATERIALS AND METHODS:** The purified allergen isolated from pollen, by degreasing and water–salt extraction, was dissolved in phosphate-buffered saline at 7.5 pH and polymerized in 0.1% of glutaraldehyde solution. Stabilization was conducted with a sodium borohydride solution.

**RESULTS:** The allergoid significantly reduced its allergenicity compared to the original allergen after assessing the specific activity using a competitive enzyme-linked immunosorbent assay.

**CONCLUSIONS:** This study obtained an allergen of the silver birch. The resulting allergen contains major and minor antigens of silver birch (Bet v 1, Bet v 2, Bet v 3, Bet v 6, and Bet v 7). Based on these, an allergoid was obtained by polymerization with glutaraldehyde. The resulting allergoid has a large molecular weight and a low allergenic activity, in comparison with the original allergen. Thereby, this allergoid can become the basis for obtaining new allergen immunotherapy preparations.

**Keywords:** allergoid; birch tree; allergen immunotherapy; AIT; standardization; pollen allergens; enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA.

### To cite this article

Kulaga OS, Avoyan GE, Esaulova DR, Andreev IV, Nechay KO, Andreev AI, Kicheeva KB, Baklakova OS, Mislavsky OV, Gegechkori VI, Cherchenko NG, Sankov MN, Toptygin AJ, Shvets SM, Romanova TS, Latysheva EA, Martynov AI, Khaitov MR. Study of the silver birchpollen allergoid. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(3):328–335. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1549>

## ОБОСНОВАНИЕ

Пыльца берёзы является одним из главных аллергенов в средней полосе России, Европе, Северной Америке и ряде других стран. Аллергены, содержащиеся в пыльце берёзы, часто вызывают перекрёстную IgE-реактивность с гомологичными белками пыльцы других деревьев и различных пищевых продуктов. Клинические проявления данной аллергии разнообразны: аллергический риноконъюнктивит, бронхиальная астма, атопический дерматит, пищевая аллергия. Оральный аллергический синдром на семечковые и косточковые плоды может значительно влиять на качество и образ жизни пациентов с аллергией на пыльцу берёзы [1, 2].

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) в настоящий момент является единственным методом лечения аллергии, который действует на разные звенья патогенеза заболевания, изменяя ответ организма на воздействие аллергена. Клиническая эффективность АСИТ может достигать 90%, выражаясь уменьшением клинических проявлений и потребности в лекарственных средствах [3].

Основным показанием для назначения АСИТ являются респираторные симптомы с подтверждённой IgE-зависимой природой, в то время как изолированный оральный аллергический синдром не является показанием к АСИТ. Однако примерно у 70% пациентов, имеющих перекрёстную пищевую аллергию и получивших АСИТ аллергенами пыльцы берёзы, симптоматика значительно снижается [1, 3].

Использование экстрактов аллергенов для подкожного введения при АСИТ сопровождается значительными рисками, связанными с IgE-опосредованными нежелательными реакциями. Аллергоид, в отличие от аллергена, сохраняет иммуногенность, но значительно теряет IgE-связывающую способность, что делает его более безопасным для использования при АСИТ [4].

Модифицировать аллерген возможно разными способами: полимеризовать, получить сорбированную форму; создать аллерген-IgG-содержащий комплекс; использовать плазмидную ДНК, кодирующую аллерген; применить IgE-связывающие аллергенные гаптены; произвести биотехнологическими приёмами отдельные молекулы аллергенов или их фрагментов. Разнообразие вышеперечисленных методов модификации аллергенов показывает большой интерес учёных-исследователей со всего мира к АСИТ как варианту лечения аллергических заболеваний.

Жёсткая и стабильная структура аллергоида, которая гораздо более устойчива к воздействию денатурирующих агентов, в отличие от первоначального аллергена продлевает индукцию синтеза антител аллергоидом. За счёт стабильности молекулы, при которой она медленнее разрушается в организме, появляется пролонгированное действие, что, несомненно, является важным достоинством, так как позволяет сделать режим введения более удобным для пациента. Уменьшение общего числа

активных антигенных детерминант при взаимодействии с альдегидными группами и сокрытие внутри высокомолекулярного соединения делает их недоступными для IgE-антител и в итоге приводит к снижению аллергенности в полимеризованных аллергенах. Именно это снижение аллергенности делает использование аллергоида безопасным, минимизируя риск развития анафилаксии. Увеличение молекулярной массы и получение жёстких межмолекулярных связей оказывает положительное влияние на иммуногенность [5–7].

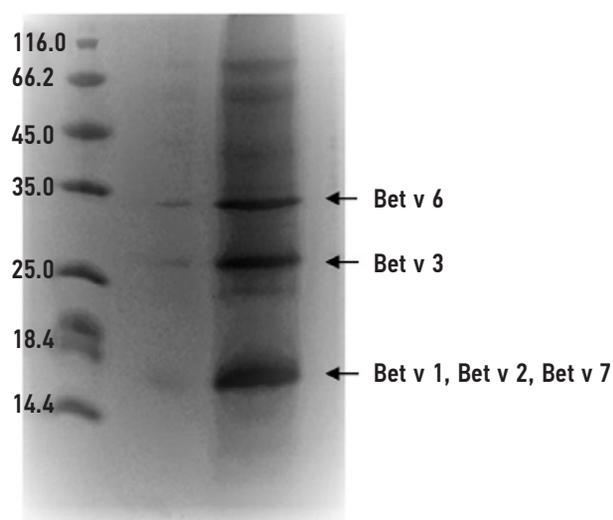
**Цели исследования** — после получения очищенного аллергена из пыльцы берёзы бородавчатой (лат. *Bétula péndula*) изготовить аллергоид методом глутарирования. Провести оценку свойств полученного аллергоида.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования: пыльца берёзы бородавчатой, собранная в 2020 году в период цветения. Остаточная влажность после высушивания  $3 \pm 0,5\%$ . Пыльцу характеризовали по морфологическим признакам (диаметр пыльцевого зерна, структура экзимы, форма пыльцевого зерна). Допускалось не более 10% примесей других видов пыльцы (определялось микроскопическим способом). Содержание тяжёлых металлов в сульфатной золе из 1 г пыльцы (точная навеска) не более 0,001%. Заражённость растительной пыльцы амбарными вредителями не превышала I степени чистоты (что отвечает требованиям). Все показатели отвечали требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания.

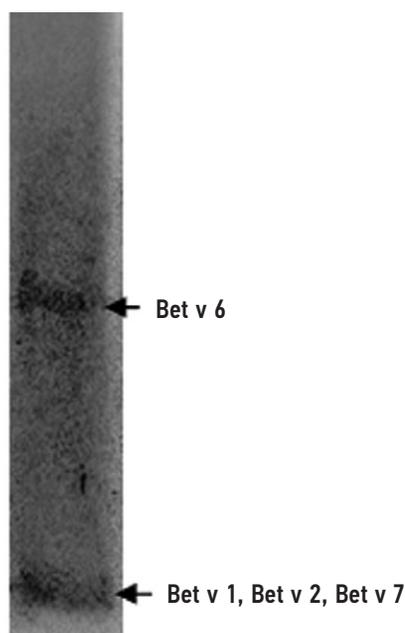
После обезжиривания пыльцы диэтиловым эфиром раствор фильтровали и высушивали с помощью складчатого фильтра. Далее проводили водно-солевую экстракцию раствором бикарбоната аммония. Полученный экстракт центрифугировали, собирали надосадочную жидкость и последовательно пропускали через фильтры с различным диаметром пор. Затем проводили диализ надосадочной жидкости против апирогенной воды. Диализат повторно центрифугировали и выполняли стерилизующую фильтрацию. Полученные аллергены лиофильно высушивали и использовали в дальнейших исследованиях [8]. Очищенный аллерген растворяли в фосфатно-буферном физиологическом растворе (phosphate-buffered saline, PBS) pH 7,5 и проводили полимеризацию в 0,1% растворе глутарового альдегида. Реакционную смесь инкубировали сутки при температуре 8–10°C, периодически перемешивая. Полученный раствор аллергоида по окончании срока инкубации стабилизировали раствором боргидрида натрия в течение 2 ч при комнатной температуре, затем диализовали против апирогенной воды на холоде в течение 24 ч. Диализат центрифугировали и проводили стерилизующую фильтрацию. Полученный аллергоид лиофильно высушивали и использовали в дальнейших исследованиях.

Хроматографический анализ аллергенов берёзы бородавчатой выполняли с помощью хроматографической



**Рис. 1.** Исследование аллергена, выделенного из пыльцы берёзы бородавчатой, с помощью электрофореза в диссоциирующих условиях.

**Fig. 1.** Study of the allergen isolated from the pollen of the silver birch using electrophoresis under dissociating conditions.



**Рис. 2.** Результаты исследования методом иммуноблоттинга.

**Fig. 2.** The results of the study by immunoblotting.

системы среднего давления FPLC Pharmacia Biotech (Швеция). Использовали колонку Superdex 200HR 10×30, предварительно откалиброванную по белкам с известной молекулярной массой (IgG 150 кДа, бычий сывороточный альбумин 66 кДа, пероксидаза хрена 44 кДа). Скорость потока 0,5 мл/мин; детектирование при 280 нм, объём образца 0,2 мл.

По методу Лэмли в полиакриламидном геле был проведён электрофорез [9]. По методу Лоури (метод А) определили белок [10].

С помощью конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА) определяли специфические IgE-антитела человека. Постановка проводилась с использованием набора реагентов «АллергоИФА-специфические IgE» компании «АлкорБио» (Россия), необходимого для количественного определения в сыворотке крови человека специфических IgE. В данном наборе сорбция моноклональных антител против IgE человека была проведена на твёрдой фазе (планшет для ИФА).

В авторской модификации (внесение исследуемого аллергена в конкуренции с биотинилированным аллергеном) провели конкурентный анализ. В каждую лунку планшета было внесено по 50 мкл пулированной сыворотки лиц с высокой сенсibilизацией к исследуемому аллергену. Далее вносили 50 мкл исследуемого препарата в заданных количествах (5,000; 2,500; 1,250; 0,625; 0,31 и 0,155 мкг/лунка) и 50 мкл коммерческого биотинилированного аллергена берёзы. Исследуемый препарат — испытуемый аллерген, разведённый на фосфатном солевом буфере (Sigma, США). В контрольную лунку были внесены только 50 мкл биотинилированного аллергена и 50 мкл фосфатного солевого буфера (Sigma).

После выдерживания на шейкере в течение 1 ч при температуре  $37\pm 3^\circ\text{C}$  пятикратно промывали раствором для промывания. Далее вносили в каждую лунку по 150 мкл конъюгата (стрептавидин-пероксидаза хрена, Имтек, Россия). Снова выдерживали на шейкере в течение 1 ч при температуре  $37\pm 3^\circ\text{C}$  и пятикратно промывали раствором для промывания. В конце вносили в каждую лунку по 100 мкл готового раствора ТМБ (тетраметилбензидин и субстратный буфер, 1:10) и выдерживали на шейкере 15 мин при температуре  $37\pm 3^\circ\text{C}$ . Реакцию останавливали стоп-реагентом (серной кислотой). Результат продуктов ферментативной реакции определяли через оптическую плотность с помощью многоканального спектрофотометра Multiscan (Thermo Fisher Scientific Oy, Финляндия) при длине волны 450 нм.

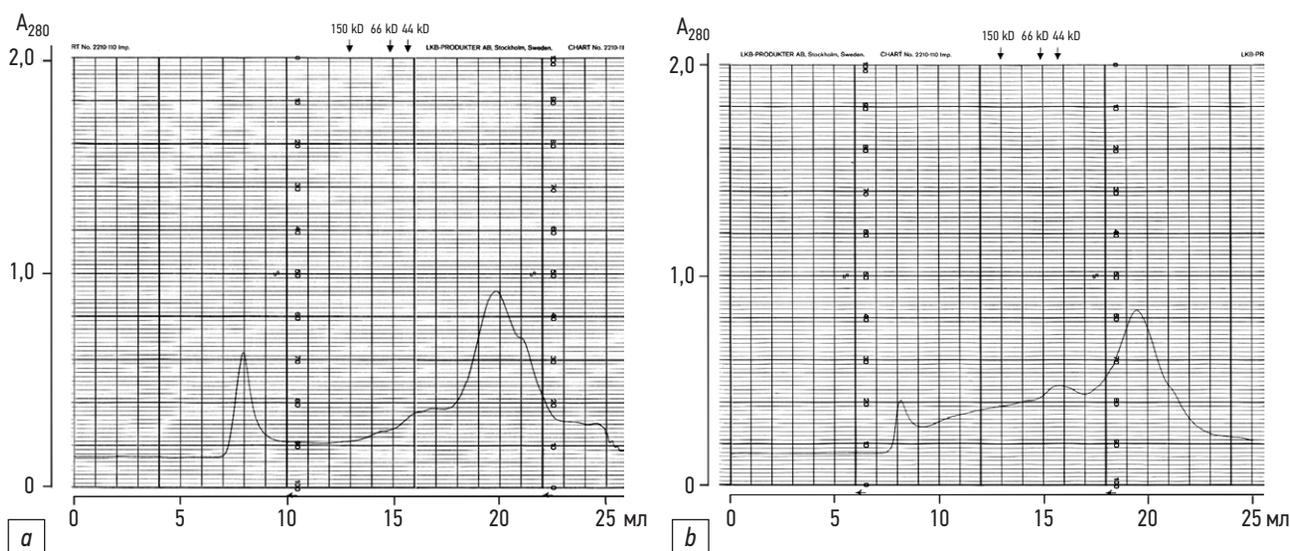
## РЕЗУЛЬТАТЫ

С помощью электрофореза в диссоциирующих условиях в 15% полиакриламидном геле был получен белковый профиль пыльцы (рис. 1). В первом столбце показан контроль с известной молекулярной массой, во втором — антигены берёзы (Bet v 1, Bet v 2, Bet v 3, Bet v 6, Bet v 7).

По результатам иммуноблоттинга мы видим две выраженные полосы, соответствующие Bet v 6 (~35 кДа), и группу Bet v 1 / Bet v 2 / Bet v 7 (~17 кДа); рис. 2.

Результаты исследования аллергена и аллергоида методом гель-хроматографии, представленные на рис. 3, демонстрируют, что в результате полимеризации произошло значительное увеличение молекулярной массы аллергоида в сравнении с исходным аллергеном.

В таблице приведены значения оптической плотности колориметрической реакции при 450 нм ( $OP_{450}$ )



**Рис. 3.** Результаты исследования аллергена (а) и аллергоида (б) берёзы бородавчатой методом гель-хроматографии.

**Fig. 3.** The results of the study of the allergen (a) and allergoid (b) of silver birch by gel chromatography.

**Таблица.** Анализ конкурентного связывания АНБ, АДБ (по изменениям параметров оптической плотности) в зависимости от концентрации при конкуренции с биотинилированным аллергеном к пыльце берёзы

**Table.** Analysis of the competitive binding of ANB, ADB (by changes in optical density parameters), depending on the concentration, in competition with a biotinylated allergen to birch pollen

Исследуемый препарат	ОП <sub>450</sub> / Ингибирование, %						
	Количество препарата, мкг/лунка						
	0	0,155	0,31	0,625	1,25	2,5	5
Аллерген	1,386	0,614/55,7	0,387/72,08	0,169/87,81	0,121/91,27	0,091/93,43	0,069/95,02
Аллергоид	1,386	1,225/11,62	1,180/14,86	1,055/23,88	0,921/33,55	0,795/42,64	0,765/55,19

**Примечание.** АНБ — аллерген берёзы; АДБ — аллергоид берёзы.

**Note:** ANB — allergen of birch; ADB — allergoid of birch.

в конкурентном ИФА (в числителе) и процент ингибирования (в знаменателе). Использование данного метода даёт возможность оценить способность препаратов аллергена и аллергоида связываться с IgE, что позволяет выявить различия в специфической активности образцов. Согласно результатам оценки специфической активности в конкурентном ИФА, 55,19% ингибиции аллергоида берёзы (АДБ) мы достигли даже при концентрации 5 мкг/лунке, а 55,7% ингибиции аллергена берёзы (АНБ) — только при 0,155 мкг/лунке, т.е. продемонстрировано значительное (примерно в 32 раза) снижение IgE-связывающей способности АДБ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью экстракции из образцов пыльцы берёзы был получен препарат аллергена, который послужил основой для создания аллергоида. Белковый профиль пыльцы демонстрирует наличие мажорных и минорных антигенов

берёзы бородавчатой, связанных с развитием аллергий. При этом антигены Bet v 1, Bet v 2 и Bet v 7 слабо разрешаются электрофорезом и визуализируются как одна широкая полоса.

Немаловажно было продемонстрировать снижение IgE-связывающей способности аллергоида по сравнению с аллергеном пыльцы берёзы, что и было сделано в конкурентном ИФА с использованием пулированной специфической IgE-содержащей сыворотки крови пациентов, сенсибилизированных к исследуемому аллергену. Аллергоид, изготовленный методом глутарирования из очищенного аллергена пыльцы берёзы бородавчатой, продемонстрировал в конкурентном ИФА снижение IgE-связывающей способности. Благодаря этому мы можем сделать вывод, что использование данного аллергоида значительно снижает возможные анафилактические реакции.

Увеличение молекулярной массы аллергоида сыграло ключевую роль в снижении IgE-связывающей способности препарата, а точнее, в уменьшении общего числа

активных антигенных детерминант при сокрытии внутри высокомолекулярного соединения и взаимодействии с альдегидными группами, сделав их недоступными для IgE-антител.

Полученный аллергоид из пыльцы берёзы бородавчатой показал хорошие результаты; для подтверждения перспективы его использования в иммунотерапии необходимы доклинические исследования иммуногенности препарата в экспериментальных моделях на грызунах.

Перспектива применения глутаральдегида для полимеризации аллергенов была неоднократно продемонстрирована многими российскими и зарубежными исследованиями, которые показали сохранность или усиление иммунного ответа на введение аллергоидов [2, 4, 11].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АСИТ является основным методом лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний. Терапия инъекционными формами аллергенов, содержащими экстракты, сопряжена с риском развития анафилактических реакций, что существенно ограничивает популяцию пациентов, которым данный метод лечения может быть применён. Появление препаратов для сублингвальной иммунотерапии отчасти решило эту проблему, так как риск развития анафилаксии при данном пути введения аллергена минимален. Однако сублингвальная иммунотерапия предполагает ежедневный приём аллергена в течение длительного времени (для пыльцевых аллергенов период лечения составляет 4–6 мес в течение 3–5 лет), что снижает приверженность к терапии. Кроме того, заболевания ротовой полости (пародонтоз, рецидивирующий стоматит, период активной смены зубов и др.) или планируемые стоматологические манипуляции приводят к тому, что часть пациентов отказывается от данного вида лечения.

Снижение аллергенности препаратов для АСИТ является актуальной задачей в настоящий момент. Аллергоид может стать прекрасной альтернативой в связи с удобной схемой использования при высоком профиле безопасности. Аллергоиды, сохранившие иммуногенность, но потерявшие аллергенность, имеющие удобный режим введения с минимальным вмешательством в социальную активность пациентов, позволяют значительно увеличить количество пациентов, получающих АСИТ.

Полученный аллерген содержит мажорные и минорные антигены берёзы бородавчатой (Bet v 1, Bet v 2, Bet v 3, Bet v 6, Bet v 7). На его основе получен аллергоид путём полимеризации глутаровым альдегидом. Полученный аллергоид имеет большую молекулярную массу, а также низкую IgE-связывающую способность в сравнении с исходным аллергеном. В настоящий момент проводится дальнейшее изучение свойств полученного аллергоида из пыльцы берёзы, в частности иммуногенности, что будет отражено в следующей работе в ходе дальнейших исследований.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование проводили в рамках госзадания ФМБА по теме «Разработка технологий, создание и испытание противоаллергических лекарственных препаратов» (шифр: «Аллергобиотехнологии-16»).

**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). Вклад распределён следующим образом: О.С. Кулага — получение аллергоида берёзы бородавчатой, проведение конкурентного иммуноферментного анализа; Г.Э. Авоян — получение аллергоида берёзы бородавчатой, проведение конкурентного иммуноферментного анализа; Д.Р. Есаулова — анализ литературных источников, написание и редактирование текста статьи; получение аллергоида берёзы бородавчатой; И.В. Андреев — дизайн исследования, проведение иммуноблоттинга, получение аллергоида берёзы бородавчатой; К.О. Нечай — написание и редактирование текста статьи, получение аллергоида берёзы бородавчатой; А.И. Андреев — проведение электрофореза в полиакриламидном геле, проведение иммуноблоттинга, получение аллергена берёзы бородавчатой; К.Б. Кичеева — сбор пыльцы берёзы бородавчатой, получение аллергена берёзы бородавчатой; О.С. Баклакова — сбор клинического материала; О.В. Миславский — проведение конкурентного иммуноферментного анализа; В.И. Гегечкори — организация сбора пыльцы берёзы бородавчатой; Н.Г. Черченко — проведение хроматографического анализа; М.Н. Санков — сбор литературных данных; А.Ю. Топтыгин — проведение хроматографического анализа; С.М. Швец, Т.С. Романова — сбор и анализ клинического материала; Е.А. Латышева — дизайн исследования, сбор и анализ клинического материала; А.И. Мартынов — концепция и дизайн исследования; М.Р. Хаитов — концепция, организация и дизайн исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The study was conducted within the framework of the FMBA state task on the topic "Development of technologies, creation and testing of anti-allergic drugs" (code: "Allergobiotechnologies-16").

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

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. The contribution is distributed as follows: O.S. Kulaga — conducting competitive enzyme-linked immunosorbent assay, obtaining the allergoid of the silver birch; G.E. Avoyan — conducting competitive enzyme-linked immunosorbent assay, obtaining the allergoid of the silver birch; D.R. Esaulova — analysis of literary sources, writing and editing the text of the article, obtaining the allergoid of the silver birch; I.V. Andreev — design of the study; conducting immunoblotting,

obtaining the allergoid of the silver birch; K.O. Nechay — writing and editing the text of the article, obtaining the allergoid of the silver birch; A.I. Andreev — conducting polyacrylamide gel electrophoresis, conducting immunoblotting, obtaining the allergen of the silver birch; K.B. Kicheeva — collecting the pollen of silver birch, obtaining the allergen of the silver birch; O.S. Baklakova — collection of clinical material; O.V. Mislavsky — conducting competitive enzyme-linked immunosorbent assay;

V.I. Gegechkori — organization of the collection the pollen of silver birch; N.G. Cherchenko — conducting chromatography; M.N. Sankov — collection of literary sources; A.Yu. Toptygin — conducting chromatography; S.M. Shvets, T.S. Romanova — collection and analysis of clinical material; E.A. Latysheva — design of the study; collection and analysis of clinical material; A.I. Martynov — concept and design of the study; M.R. Khaitov — concept, organization and design of the study.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Biedermann T., Winther L., Till S.J., et al. Birch pollen allergy in Europe // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 7. P. 1237–1248. doi: 10.1111/all.13758
2. Geroldinger-Simic M., Zelniker T., Aberer W., et al. Birch pollen-related food allergy: Clinical aspects and the role of allergen-specific IgE and IgG4 antibodies // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 127, N 3. P. 616–622. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.027
3. Kleine-Tebbe J., Zuberbier T., Werfel T., et al. Is allergy immunotherapy with birch sufficient to treat patients allergic to pollen of tree species of the birch homologous group? // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 6. P. 1327–1336. doi: 10.1111/all.14130
4. Heldner A., Alessandrini F., Russkamp D., et al. Immunological effects of adjuvanted low-dose allergoid allergen-specific immunotherapy in experimental murine house dust mite allergy // *Allergy*. 2022. Vol. 77, N 3. P. 907–919. doi: 10.1111/all.15012
5. Bellanti J.A., Settupane R.A. Sublingual immunotherapy: a procedure whose time has come? // *Allergy Asthma Proc*. 2007. Vol. 28, N 1. P. 1–2. doi: 10.2500/108854107779885318
6. Курбачева О.М., Павлова К.С., Галицкая М.А. Аллергенспецифическая иммунотерапия. Аналитический обзор современных международных и отечественных позиционных докумен-

- тов // *Российский аллергологический журнал*. 2017. Т. 14, № 1. С. 24–32. doi: 10.36691/RJA333
7. Moingeon P., Hrabina M., Bergmann K.C., et al. Specific immunotherapy for common grass pollen allergies: pertinence of a five grass pollen vaccine // *Int Archives Allergy Immunol*. 2008. Vol. 146, N 4. P. 338–342. doi: 10.1159/000121468
8. Николаева И.А., Кулага О.С., Авоян Г.Э., и др. Изучение аллергенов берёзы бородавчатой, выделенных из пыльцы, собранной в период с 2008 по 2015 г. // *Иммунология*. 2019. Т. 40, № 6. С. 50–56. doi: 10.24411/0206-4952-2019-16007
9. Остерман Л.А. Методы исследования белков и нуклеиновых кислот: электрофорез и ультрацентрифугирование (практическое пособие). Москва: Наука, 1981. 288 с.
10. Определение белка. Общая фармакопейная статья. ОФС.1.2.3.0012.15. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Москва, 2018. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/554031266>. Дата обращения: 15.04.2021.
11. Migneault I., Dartiguenave C., Bertrand M.J., Waldron K.C. Glutaraldehyde: behavior in aqueous solution, reaction with proteins, and application to enzyme crosslinking // *Biotechniques*. 2004. Vol. 37, N 5. P. 790–802. doi: 10.2144/04375RV01

## REFERENCES

1. Biedermann T, Winther L, Till SJ, et al. Birch pollen allergy in Europe. *Allergy*. 2019;74(7):1237–1248. doi: 10.1111/all.13758
2. Geroldinger-Simic M, Zelniker T, Aberer W, et al. Birch pollen-related food allergy: clinical aspects and the role of allergen-specific IgE and IgG4 antibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):616–622. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.027
3. Kleine-Tebbe J, Zuberbier T, Werfel T, et al. Is allergy immunotherapy with birch sufficient to treat patients allergic to pollen of tree species of the birch homologous group? *Allergy*. 2020;75(6):1327–1336. doi: 10.1111/all.14130
4. Heldner A, Alessandrini F, Russkamp D, et al. Immunological effects of adjuvanted low-dose allergoid allergen-specific immunotherapy in experimental murine house dust mite allergy. *Allergy*. 2022;77(3):907–919. doi: 10.1111/all.15012
5. Bellanti JA, Settupane RA. Sublingual immunotherapy: a procedure whose time has come? *Allergy Asthma Proc*. 2007;28(1):1–2. doi: 10.2500/108854107779885318
6. Kurbacheva OM, Pavlova KS, Galitzkaya MA. Allergen-specific immunotherapy. Analytic review of current international and Russian federal position papers. *Russ J Allergy*. 2017;14(1):24–32. (In Russ). doi: 10.36691/RJA333

7. Moingeon P, Hrabina M, Bergmann KC, et al. Specific immunotherapy for common grass pollen allergies: pertinence of a five grass pollen vaccine. *Int Archives Allergy Immunol*. 2008;146(4):338–342. doi: 10.1159/000121468
8. Nikolaeva IA, Kulaga OS, Avoyan GE, et al. Studies of birch wart allergens obtained from pollen collected from 2008 to 2015 years. *Immunol*. 2019;40(6):50–56. (In Russ). doi: 10.24411/0206-4952-2019-16007
9. Osterman LA. Methods of protein and nucleic acid research: electrophoresis and ultracentrifugation (practical guide). Moscow: Nayka; 1981. 288 p. (In Russ).
10. Determination of protein. General pharmacopoeia article. OFS.1.2.3.0012.15. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. Moscow; 2018. (In Russ). Available from: <https://docs.cntd.ru/document/554031266>. Accessed: 15.04.2021.
11. Migneault I, Dartiguenave C, Bertrand MJ, Waldron KC. Glutaraldehyde: behavior in aqueous solution, reaction with proteins, and application to enzyme crosslinking. *Biotechniques*. 2004;37(5):790–802. doi: 10.2144/04375RV01

## ОБ АВТОРАХ

\* **Андреев Игорь Владимирович**, к.м.н.;  
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6162-6726>;  
eLibrary SPIN: 8072-9669; e-mail: iva66@list.ru

**Кулага Ольга Сергеевна**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1675-3691>;  
eLibrary SPIN: 4736-2614; e-mail: olga.surova.94@mail.ru

**Авоян Гаяне Эммануиловна**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4428-0801>;  
eLibrary SPIN: 7196-4339; e-mail: avoyan.gayane@gmail.com

**Есаулова Дарья Ростиславовна**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-5637>;  
eLibrary SPIN: 4399-8631; e-mail: esaulova.d.r@gmail.com

**Нечай Ксения Олеговна**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6052-9721>;  
eLibrary SPIN: 7206-6660; e-mail: xenya.ne4ay2016@yandex.ru

**Андреев Александр Игоревич**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6257-6289>;  
eLibrary SPIN: 7126-4748; e-mail: cahek\_ahdreeb@mail.ru

**Кичеева Карина Басанговна**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3328-1403>;  
e-mail: kicheeva2001@yandex.ru

**Баклакова Ольга Сергеевна**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0066-3096>;  
eLibrary SPIN: 8424-2189; e-mail: olbakserg@gmail.com

**Миславский Олег Владимирович**, к.фарм.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9996-5050>;  
eLibrary SPIN: 6862-2135; e-mail: mislavsky.oleg@yandex.ru

**Гегечкори Владимир Ираклиевич**, к.фарм.н., доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8437-1148>;  
eLibrary SPIN: 8964-0804; e-mail: gegechkori\_v\_i@staff.sechenov.ru

**Черченко Николай Георгиевич**, к.б.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5714-0045>;  
eLibrary SPIN: 4437-9547; e-mail: cherchenk-o@mail.ru

**Санков Михаил Николаевич**, к.б.н.;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4969-1626>;  
eLibrary SPIN: 4258-1796; e-mail: sankov\_m54@mail.ru

**Топтыгин Андрей Юрьевич**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4232-0670>;  
eLibrary SPIN: 5282-9472; e-mail: atop2007@yandex.ru

**Швец Светлана Михайловна**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-4016>;  
eLibrary SPIN: 9954-8252; e-mail: smshvets@gmail.com

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

**Латышева Елена Александровна**, д.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;  
eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: ea.latysheva@nrccii.ru

**Мартынов Александр Игоревич**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9761-8058>;  
eLibrary SPIN: 5829-5580; e-mail: immune48@mail.ru

**Хайтов Муса Рахимович**, д.м.н., профессор,  
член-корреспондент РАН;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>;  
eLibrary SPIN: 3199-9803; e-mail: mr.khaitov@nrccii.ru

## AUTHORS' INFO

\* **Igor V. Andreev**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
address: 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6162-6726>;  
eLibrary SPIN: 8072-9669; e-mail: iva66@list.ru

**Olga S. Kulaga**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1675-3691>;  
eLibrary SPIN: 4736-2614; e-mail: olga.surova.94@mail.ru

**Gayane E. Avoyan**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4428-0801>;  
eLibrary SPIN: 7196-4339; e-mail: avoyan.gayane@gmail.com

**Daria R. Esaulova**, MD;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-5637>;  
eLibrary SPIN: 4399-8631; e-mail: esaulova.d.r@gmail.com

**Ksenia O. Nechay**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6052-9721>;  
eLibrary SPIN: 7206-6660; e-mail: xenya.ne4ay2016@yandex.ru

**Alexandr I. Andreev**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6257-6289>;  
eLibrary SPIN: 7126-4748; e-mail: cahek\_ahdreeb@mail.ru

**Karina B. Kicheeva**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3328-1403>;  
e-mail: kicheeva2001@yandex.ru

**Olga S. Baklakova**, MD;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0066-3096>;  
eLibrary SPIN: 8424-2189; e-mail: olbakserg@gmail.com

**Oleg V. Mislavsky**, Cand. Sci. (Pharm);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9996-5050>;  
eLibrary SPIN: 6862-2135; e-mail: mislavsky.oleg@yandex.ru

**Vladimir I. Gegechkori**, Cand. Sci. (Pharm), Assistant Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8437-1148>;  
eLibrary SPIN: 8964-0804; e-mail: gegechkori\_v\_i@staff.sechenov.ru

**Nikolay G. Cherchenko**, Cand. Sci. (Biol.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5714-0045>;  
eLibrary SPIN: 4437-9547; e-mail: cherchenk-o@mail.ru

**Mikhail N. Sankov**, Cand. Sci. (Biol.);  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4969-1626>;  
eLibrary SPIN: 4258-1796; e-mail: sankov\_m54@mail.ru

**Andrey Yu. Toptygin**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4232-0670>;  
eLibrary SPIN: 5282-9472; e-mail: atop2007@yandex.ru

**Svetlana M. Shvets**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-4016>;  
eLibrary SPIN: 9954-8252; e-mail: smshvets@gmail.com

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

**Elena A. Latysheva**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;  
eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: ea.latysheva@nrccii.ru

**Alexander I. Martynov**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9761-8058>;  
eLibrary SPIN: 5829-5580; e-mail: immune48@mail.ru

**Musa R. Khaitov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,  
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>;  
eLibrary SPIN: 3199-9803; e-mail: mr.khaitov@nrccii.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1572>

# Место молекулярной алергодиагностики при проведении алергенспецифической иммунотерапии

Д.О. Тимошенко<sup>1</sup>, К.С. Павлова<sup>1</sup>, О.М. Курбачёва<sup>1, 2</sup>, Н.И. Ильина<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Лабораторные методы диагностики аллергии являются неотъемлемым инструментом в ежедневной практике врача-аллерголога. Молекулярная алергодиагностика — передовой метод обследования, позволяющий выявлять сенсibilизацию пациента к отдельным алергокомпонентам. Основная область её применения — прогнозирование рисков развития тяжёлых алергических реакций, а также создание персонализированных диетических рекомендаций для пациентов с пищевой алергией. В определении показаний к назначению алергенспецифической иммунотерапии основополагающими являются клиничко-анамнестические данные, дополненные результатами традиционных методов алергообследования (кожные тесты и/или уровень специфических IgE к цельным алергенам). Массовое использование такого ресурсоёмкого обследования, как молекулярная алергодиагностика, перед назначением алергенспецифической иммунотерапии не является обоснованным, равно как и не может быть принято решение о продолжении или прекращении терапии на основании данных об изменении уровня специфических IgE к причинно-значимым алергокомпонентам. В то же время её использование в качестве диагностического метода третьей линии поможет в решении непростых клинических задач, связанных с идентификацией причинно-значимого алергена у пациентов с симптомами респираторной алергии в сезоны одновременного пыления нескольких растений, а также дифференцировать истинную и перекрёстную сенсibilизацию у полисенсibilизированных пациентов. В случае решения вопроса о назначении рекомбинантного лечебного алергена использование молекулярной алергодиагностики будет являться обязательным ввиду необходимости персонифицированного выбора препарата.

**Ключевые слова:** молекулярная алергология; молекулярная алергодиагностика; компонентная алергодиагностика; алергенспецифическая иммунотерапия; АСИТ; сублингвальная алергенспецифическая иммунотерапия; СЛИТ.

## Как цитировать

Тимошенко Д.О., Павлова К.С., Курбачёва О.М., Ильина Н.И. Место молекулярной алергодиагностики при проведении алергенспецифической иммунотерапии // *Российский алергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 3. С. 336–345. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1572>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1572>

# Molecular allergology place in allergen-specific immunotherapy

Daria O. Timoshenko<sup>1</sup>, Ksenia S. Pavlova<sup>1</sup>, Oksana M. Kurbacheva<sup>1, 2</sup>, Natalia I. Ilina<sup>1, 2, 3</sup>

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

<sup>2</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

Laboratory methods of allergy diagnosis are an essential tool in the allergist's daily practice. Molecular allergodiagnosics is an advanced examination method that detects individual allergocomponent sensitization. The risk prediction of severe allergic reactions is the main area of its application, as well as the creation of personalized dietary recommendations for patients with food allergies. Clinical and anamnesis data are fundamental, supplemented by the results of traditional methods of allergy examination (skin prick tests or the specific immunoglobulin E level to whole allergens), in determining the appointment of allergen immunotherapy indications. The widespread use of such resource-intensive examination as molecular allergodiagnosics for all patients is unjustified before prescribing allergen immunotherapy. Additionally, decisions on the allergen immunotherapy continue or the termination cannot be made based on the change data in the level of clinically relevant specific IgE. Concurrently, its use as a third-line diagnostic method can help in solving difficult clinical tasks related to the identification of a causally significant allergen in patients with respiratory allergy symptoms during the seasons of the simultaneous dusting of several plants, as well as differentiate the true from the cross-sensitization in polysensitized patients. The use of molecular allergodiagnosics will be mandatory in prescribing recombinant therapeutic allergens, due to the need for a personalized choice of the drug.

**Keywords:** molecular allergology; molecular allergy diagnosis; component resolved diagnosis; allergen immunotherapy; AIT; sublingual allergen immunotherapy; SLIT.

## To cite this article

Timoshenko DO, Pavlova KS, Kurbacheva OM, Ilina NI. Molecular allergology place in allergen-specific immunotherapy. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(3):336–345. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1572>

## ВВЕДЕНИЕ

Аллергология является быстро развивающейся отраслью медицины, в которой новые методы диагностики и лечения успешно переходят из области научных исследований в рутинную клиническую практику. Молекулярная аллергодиагностика, являясь одним из примеров достижений медицинской биологии, стала неотъемлемым инструментом в руках врача-аллерголога, позволяющим решать непростые клинические задачи.

Метод молекулярной аллергодиагностики основан на определении специфических IgE-антител (sIgE) к отдельным аллергокомпонентам. Экстракты аллергенов, хорошо известные и широко применяемые в диагностических и терапевтических целях, состоят из множества компонентов, большинство из которых не играют роли в развитии аллергических реакций. В свою очередь, те компоненты, к которым образуются sIgE, несут особую диагностическую ценность. Среди аллергокомпонентов для каждого аллергенного источника выделяют мажорные и минорные аллергены (рис. 1) [1, 2]. Мажорными аллергенами называют те аллергокомпоненты, к которым sIgE обнаруживаются более чем у 50% пациентов, имеющих аллергию к исследуемому аллергенному источнику. Согласно актуальной дефиниции настоящего термина, именно мажорные аллергены, как правило, связывают большую часть всех sIgE к аллергенному экстракту и имеют наибольшую клиническую значимость. Соответственно,

минорными аллергенами считаются те молекулы, к которым sIgE обнаруживаются менее чем у 50% пациентов, они связывают небольшую фракцию sIgE сыворотки крови, и, вероятно, менее клинически значимы [1].

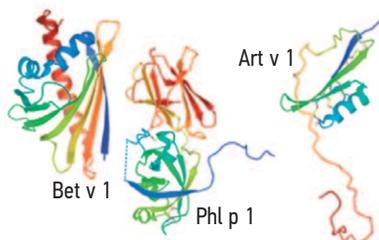
Благодаря стремительному развитию молекулярной биологии за последние несколько десятков лет было описано и охарактеризовано более 4900 аллергокомпонентов (молекул), выделенных из различных аллергенных источников, почти 1500 молекул воспроизведены в виде рекомбинантных белков с помощью генно-инженерных технологий [3]. Информация по описанным аллергокомпонентам содержится в структурированных базах данных, доступных к просмотру в научных и клинических целях ([www.allergen.org](http://www.allergen.org); [www.allergome.org](http://www.allergome.org)) [4]. Возможность определения sIgE к отдельным аллергенным молекулам ознаменовала создание точной молекулярной аллергодиагностики (precision allergy molecular diagnostic applications, PAMD@) — качественно нового подхода, называемого ранее «компонентной диагностикой» (component-resolved diagnosis, CRD) [2].

В настоящее время методы молекулярной аллергодиагностики широко применяются как в виде тестов с индивидуальными аллергенными молекулами, так и в виде чипов с одновременным определением sIgE более чем к 100 аллергокомпонентам. Доступность методов молекулярной аллергодиагностики сделала возможным её применение как в научных целях, так и в ежедневной практике врача-аллерголога. В настоящее время отмечается тенденция

### Аллергенные источники



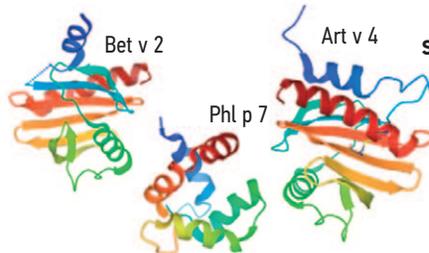
### Мажорные аллергены



sIgE обнаруживаются у >50% пациентов с аллергией к аллергенному источнику



### Минорные аллергены



sIgE обнаруживаются у <50% пациентов с аллергией к аллергенному источнику



**Рис. 1.** Мажорные и минорные аллергены (составлено по материалам открытых источников).

**Примечание.** Bet v 1 — мажорный аллерген пыльцы берёзы; Phl p 1 — мажорный аллерген пыльцы тимфеевки; Art v 1 — мажорный аллерген пыльцы полыни; Bet v 2 — минорный аллерген пыльцы берёзы; Phl p 7 — минорный аллерген пыльцы тимфеевки; Art v 4 — минорный аллерген пыльцы полыни; sIgE — специфические IgE-антитела.

**Fig. 1.** Major and minor allergens (based on materials from open sources).

**Note:** Bet v 1 — major allergen of birch pollen; Phl p 1 — major allergen of timothy pollen; Art v 1 — major allergen of mugwort pollen; Bet v 2 — minor allergen of birch pollen; Phl p 7 — minor allergen of timothy pollen; Art v 4 — minor allergen of mugwort pollen; sIgE — specific IgE antibodies.

к внедрению методов молекулярной аллергодиагностики в процесс отбора пациентов для проведения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). АСИТ является единственным патогенетически обоснованным методом лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний, в связи с чем широко применяется в клинической практике врачами-аллергологами [5, 6]. В то же время АСИТ остаётся относительно дорогостоящим методом лечения, как правило, не входящим в программы социальных гарантий, в связи с чем сохраняется необходимость в корректном и точном отборе пациентов для его проведения.

Молекулярная аллергодиагностика открыла перед практикующими врачами более широкие возможности, однако вместе с высокой доступностью данного диагностического метода стали очевидны и некоторые «острые углы». Возросшая частота необоснованного назначения дорогостоящего и ресурсоёмкого обследования, трудности в интерпретации полученных результатов и, как следствие, принятие неверных врачебных решений, в том числе при отборе пациентов и проведении АСИТ, указали на необходимость чёткого определения точки приложения молекулярной аллергодиагностики в клинической практике врача-аллерголога.

## ОЦЕНКА РИСКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ И ТЯЖЁЛЫМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ РЕАКЦИЯМИ В АНАМНЕЗЕ

Основной областью применения молекулярной аллергодиагностики в клинической практике стала оценка рисков тяжёлых аллергических реакций. Чёткое понимание спектра сенсибилизации у пациента с анафилаксией в анамнезе, в том числе среди пациентов с пищевой аллергией, может помочь в создании персонализированных

диетических рекомендаций с учётом вероятности развития системных реакций. При этом строгие ограничения будут обоснованы только при выявлении sIgE к соответствующим аллергокомпонентам. В настоящее время известен ряд стабильных аллергокомпонентов, ассоциированных с развитием тяжёлых аллергических реакций и анафилаксии [7]. Известно, что пациенты с аллергией на арахис и сенсибилизацией к аллергокомпонентам Ara h 1, 2, 3, 6 (белки запаса) имеют большую вероятность развития анафилаксии, чем пациенты с сенсибилизацией к лабильному компоненту Ara h 8 (белок PR-10), для которых характерно развитие локальных реакций в виде орального аллергического синдрома (рис. 2) [1].

Определение вероятности развития системных аллергических реакций предполагает обоснованное назначение препаратов экстренной помощи, включая эпинефрин для самостоятельного введения, минимизируя тем самым его нецелесообразное применение [2]. Более того, идентифицируя причинно-значимый аллергокомпонент с помощью молекулярной аллергодиагностики, можно установить, сохраняется ли аллергенность продукта при его термической обработке. Так, овальбумин яичного белка является термолабильным компонентом, и пациенты с аллергией к нему могут употреблять в пищу термически обработанные яйца, в то время как у пациентов с аллергией на овомукоид (термостабильный аллергокомпонент) реакции развиваются при употреблении как сырых, так и термически обработанных яиц [1].

Осуществляя аллергодиагностику, необходимо учитывать также, что определённые компоненты представлены в аллергенных экстрактах в небольшом количестве или обладают низкой стабильностью. К таким молекулам относят некоторые белки-гомологи Bet v 1 пищевых продуктов (PR-10: белок сои Gly m 4, белок фундука Cor a 1), омега-5-глиадин пшеницы Tri a 19, кислый белок латекса Hev b 5. Указанные аллергокомпоненты



**Рис. 2.** Риск развития тяжёлых аллергических реакций для различных растительных аллергокомпонентов (адаптировано из К. Hoffmann и соавт. [1]).

**Примечание.** CCD — перекрёстно-реагирующие карбогидратные детерминанты; LTPs — белки-переносчики липидов.

**Fig. 2.** The risk of developing severe allergic reactions to various plant allergen components (adapted from K. Hoffmann et al. [1]).

**Note:** CCD — cross-reactive carbohydrate determinants; LTPs — lipid transfer proteins.

имеют принципиальную диагностическую значимость и во многом определяют тактику ведения пациента. Например, выявление sIgE к Tr1 a 19 у детей ассоциировано с риском развития тяжёлых аллергических реакций немедленного типа на пшеницу. Необходимо учитывать, что аллергодиагностика с использованием цельных аллергенов может давать ложноотрицательные результаты, поэтому при обследовании пациента в случае необходимости следует рассмотреть применение молекулярной аллергодиагностики [1, 2].

Таким образом, комплексный персонифицированный подход к пациентам с тяжёлыми аллергическими реакциями в анамнезе и пищевой аллергией является основой индивидуальных элиминационных рекомендаций, исключающих необоснованные ограничительные меры, и обеспечивает целесообразное назначение рецептурных препаратов экстренной помощи для самостоятельного применения.

## КОРРЕКТНЫЙ ОТБОР ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ АЛЛЕРГЕН- СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Наиболее актуальным с практической точки зрения является вопрос использования методов молекулярной аллергодиагностики с целью корректного отбора пациентов для проведения АСИТ. Согласно международным согласительным документам, а также российским методическим рекомендациям, основополагающим фактором к принятию решения о назначении АСИТ является уверенность в том, что пациенту показана данная терапия, а за развитие у него клинических симптомов отвечают именно предполагаемые аллергены [5, 6, 8]. Эта уверенность достигается, в первую очередь, анализом клинико-анамнестических данных [9]. Назначение АСИТ пациентам с респираторной аллергией показано при соблюдении следующих условий:

- анамнез аллергического ринита средней или тяжёлой степени проявлений в сочетании или без аллергического конъюнктивита и/или анамнез атопической бронхиальной астмы лёгкой и среднетяжёлой степени;
- продолжительность заболевания не менее 2 лет для пациентов с пыльцевой аллергией и не менее 12 мес для пациентов с круглогодичной аллергией;
- чёткая связь обострения заболевания и контакта с причинно-значимым аллергеном (например, сезонные обострения, соответствующие региональному календарю пыления причинно-значимых растений для пыльцевой сенсibilизации);
- потребность в симптоматической терапии в период обострения/контакта с аллергеном.

Подробного и тщательного сбора аллергоанамнеза часто бывает достаточно для определения спектра причинно-значимых аллергенов, однако предполагаемая

сенсibilизация должна быть подтверждена диагностическими тестами. В качестве первичной аллергодиагностики применяются кожное прик-тестирование, а также определение sIgE к экстрактам аллергенов в сыворотке крови [8]. В ограниченном исследовании, проведённом на базе клиники Института иммунологии, при отборе пациентов для проведения АСИТ на основе указанных критериев вероятность выявления сенсibilизации к мажорным аллергенам составила 100% [10]. Полученные результаты подтверждают тот факт, что в большинстве клинических случаев такой объём обследования позволяет точно идентифицировать спектр причинно-значимой сенсibilизации, на основании которого может быть выбран корректный лечебный аллерген. Однако существует ряд случаев, когда при обследовании полисенсibilизированного пациента ни анамнестические данные, ни результаты традиционной аллергодиагностики не могут помочь в выявлении клинически значимой/первичной сенсibilизации. В таких ситуациях методы молекулярной аллергодиагностики становятся инструментом, позволяющим определить, какой препарат для АСИТ должен быть назначен пациенту (рис. 3).

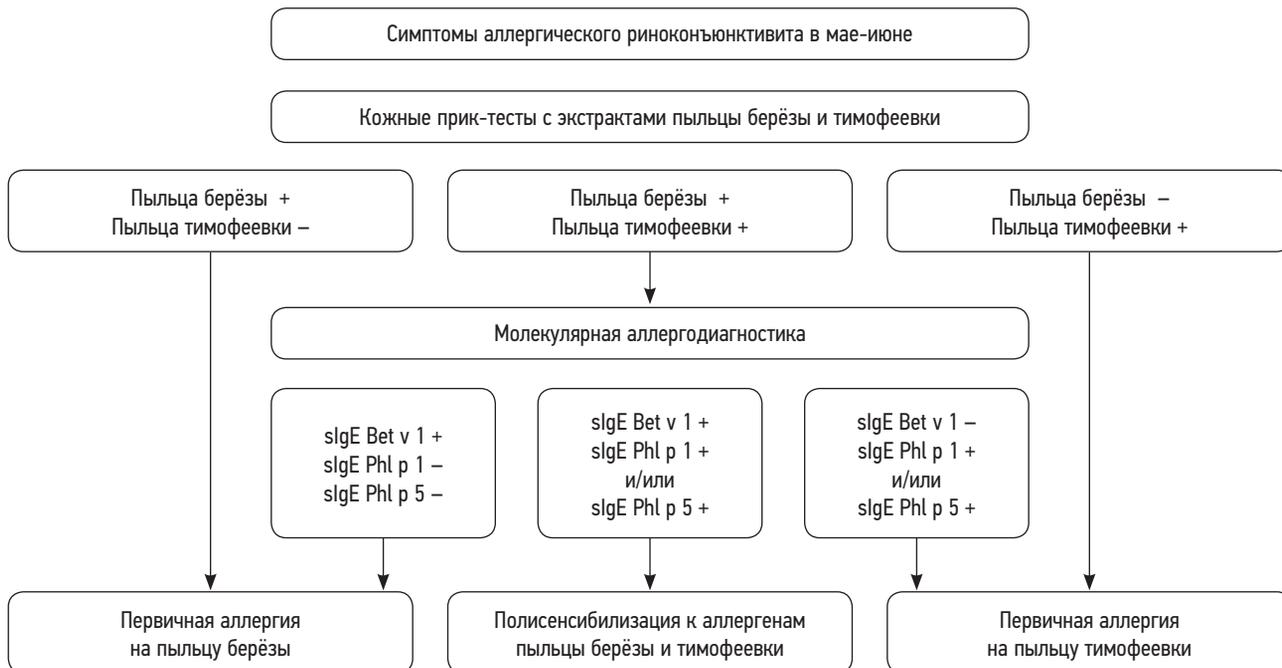
Чаще всего описанная клиническая задача встаёт при обследовании пациентов с поллинозом. Во многих регионах России сезоны пыления причинных растений совпадают (например, в конце мая и начале июня на фоне старта сезона палинации злаковых трав заканчивается цветение деревьев; в июле и августе возможно одновременное пыление злаковых и сорных трав, в южных регионах одновременно цветут полынь и амброзия). При развитии у пациента симптомов респираторной аллергии в такие периоды для корректного назначения АСИТ необходимо идентифицировать клинически значимую сенсibilизацию [5].

У многих пациентов, страдающих пыльцевой аллергией, при каждом аллергологическом обследовании возможно проявление полисенсibilизации, когда кожные пробы со всеми экстрактами пыльцевых аллергенов оказываются положительными. В ряде случаев такая картина может быть обусловлена истинной полисенсibilизацией пациента. Однако причиной может служить перекрёстная реактивность разного вида пыльцы за счёт содержания в её экстрактах перекрёстно-реагирующих компонентов, таких как профилины, полкальцины, карбогидратные детерминанты. В описанных клинических ситуациях для решения вопроса о выборе лечебного аллергена возможным представляется использование молекулярной аллергодиагностики с определением sIgE к специфичным для того или иного вида пыльцы алергокомпонентам для идентификации первичной сенсibilизации [3]. Выявление sIgE к специфичным аллергенам при соответствующей симптоматике с большей долей вероятности будет свидетельствовать о клинически значимой сенсibilизации (рис. 4). Выявление sIgE только к неспецифичным аллергенам (профилинам, полкальцинам) при отсутствии



**Рис. 3.** Алгоритм аллергодиагностики с целью выбора лечебного аллергена.

**Fig. 3.** Allergic diagnosis algorithm in order to select therapeutic allergen.



**Рис. 4.** Применение молекулярной аллергодиагностики для идентификации первичной сенсibilizatsii у пациента с проявлениями сезонной аллергии.

**Примечание.** Bet v 1 — мажорный аллерген пыльцы берёзы; Phl p 1 — мажорный аллерген пыльцы тимофеевки; Phl p 5 — мажорный аллерген пыльцы тимофеевки; sIgE — специфические IgE-антитела.

**Fig. 4.** The use of molecular allergy diagnosis to identify primary sensitization in a patient with seasonal allergy symptoms.

**Note:** Bet v 1 — major allergen of birch pollen; Phl p 1 — major allergen of timothy pollen; Phl p 5 — major allergen of timothy pollen; sIgE — specific IgE antibodies.

сенсibilизации к специфичным аллергенам будет свидетельствовать о перекрёстной сенсibilизации.

Всё вышесказанное справедливо для традиционной АСИТ, проводимой натуральными экстрактами аллергенов. Разработка и внедрение рекомбинантных лечебных аллергенов, в свою очередь, не может существовать без молекулярной аллeргодиагностики, так как АСИТ рекомбинантными аллeргeнами предполагает селективное введение генно-инженерного причинно-значимого аллeргокомпонента [11]. Первое плацебоконтролируемое исследование препарата для подкожной АСИТ на основе рекомбинантных аллeргeнов тимофеевки Phl p 1, Phl p 2, Phl p 5a, Phl p 5b и Phl p 6 показало эффективность препарата по сравнению с плацебо, однако в дальнейших исследованиях препарата полученные результаты не были воспроизведены, в связи с чем исследование данной аллeрговакцины было остановлено [12].

В исследовании G. Pauli и соавт. [13], изучавших эффективность АСИТ рекомбинантным аллeргeном Bet v 1 у пациентов с аллeргией на пыльцу берёзы, было отмечено, что пациенты, сенсibilизированные к Bet v 1, имели хороший ответ на лечение рекомбинантным Bet v 1, в отличие от пациентов, не имевших сенсibilизацию к Bet v 1. Таким образом, несмотря на то, что исследования по данному направлению ведутся более 20 лет, в настоящее время не зарегистрировано ни одной рекомбинантной аллeрговакцины для клинического применения [14]. Производство и внедрение данного вида препаратов осложняется не только недостаточностью клинического эффекта в проведённых исследованиях, но и экономическими причинами. В отличие от препаратов на основе натуральных экстрактов, которые могут различаться в зависимости от пути введения, биологической активности и содержания мажорных аллeргeнов, создание рекомбинантной вакцины требует также отдельного изучения каждой молекулы или комбинации молекул для каждого аллeргенного источника [14].

При проведении молекулярной аллeргодиагностики следует учитывать и тот факт, что номенклатура причинно-значимых аллeргeнов в настоящее время продолжает пополняться. Так, мажорный аллeрген клещей домашней пыли Der p 23, имеющий принципиальную клиническую значимость, был идентифицирован только в 2012 г. [15]. Данный фактор может способствовать получению ложноотрицательного результата при преждевременном использовании молекулярного метода на первой ступени аллeргодиагностики. Кроме того, ложноотрицательные результаты могут быть получены при использовании мультиплексных систем для молекулярной аллeргодиагностики. Несмотря на широкий диагностический диапазон аллeргочипов, данный метод имеет более низкую чувствительность по сравнению с определением sIgE к экстрактам и отдельным молекулам методом ImmunoCAP, который в настоящее время остаётся золотым стандартом аллeргодиагностики [1].

Возможности молекулярной аллeргодиагностики с целью корректного отбора пациентов для проведения АСИТ продемонстрированы на примере следующих клинических случаев.

### Клинический пример 1

Пациент А., 27 лет, обратился в клинику в декабре 2022 г. с жалобами на заложенность носа, чихание, слизистое отделяемое из носа, зуд век и слезотечение ежегодно в мае-июне. Настоящие симптомы отмечает в течение последних 10 лет. Самостоятельно принимал антигистаминные препараты второго поколения, использовал интраназальные глюкокортикоиды с положительным эффектом. В течение последних 2 лет отмечает тенденцию к усилению интенсивности симптомов, снижение эффективности проводимой симптоматической терапии.

На основании клинико-anamnestических данных выставлен диагноз: «Аллeргический ринит, персистирующая форма, средней степени тяжести, ремиссия. Аллeргический конъюнктивит, персистирующая форма, средней степени тяжести, ремиссия. Сенсibilизация к аллeргeнам из пыльцы деревьев, злаковых трав (клинически)».

Пациенту проведено кожное прик-тестирование, по результатам которого подтверждена сенсibilизация к аллeргeнам из пыльцы деревьев и злаковых трав (береза+++ , ольха++ , орешник++ , тимофеевка++++ , овсяница++ , ежа++).

Учитывая нечёткий сезон появления симптомов у пациента (май-июнь), характерный для цветения как деревьев, так и злаковых трав, а также выявленную полисенсibilизацию по результатам кожных проб, в целях идентификации первичной сенсibilизации и корректного выбора лечебного аллeргeна пациенту проведено исследование уровня sIgE к специфичным аллeргокомпонентам пыльцы берёзы (Bet v 1) и тимофеевки (Phl p 1, Phl p 5). В результате проведённого исследования выявлена сенсibilизация ко всем исследуемым аллeргокомпонентам (rBet v 1 — 19,1 kUA/l, 4-й класс реакции; rPhl p 1 — 15,3 kUA/l, 3-й класс реакции; rPhl p 5 — 20,2 kUA/l, 4-й класс реакции), что указывает на наличие первичной (истинной) причинно-значимой сенсibilизации как к аллeргeнам пыльцы деревьев, так и аллeргeнам пыльцы злаковых трав. В связи с этим пациенту назначена сочетанная предсезонно-сезонная АСИТ сублингвальными аллeргeнами из пыльцы берёзы (январь-май — Сталораль «Аллeрген пыльцы берёзы») и пыльцы луговых трав (середина марта-середина июня — Оралейр).

### Клинический пример 2

Пациент В., 7 лет, обратился в клинику (в сопровождении родителей) в июне 2019 г. с жалобами на заложенность носа, чихание, зуд век и слезотечение, отмечаемыми ежегодно в мае с трёхлетнего возраста. Наблюдалась тенденция к утяжелению проявлений, в мае 2019 г. впервые отметил эпизоды приступообразного сухого кашля. Педиатром по месту жительства назначались антигистаминные

препараты второго поколения, деконгестанты с кратковременным эффектом.

На момент объективного осмотра носовое дыхание свободное, покраснение глаз отсутствует, дыхание над всеми полями аускультации везикулярное, хрипов нет. Пациенту проведено кожное прик-тестирование, выявлена сенсibilизация к аллергенам из пыльцы деревьев, злаковых трав (береза+++, орешник +++++, ольха++++, тимофеевка++++, овсяница++++). Родители предоставили данные ранее проведенного исследования на уровень IgE к мажорным аллергенам пыльцы берёзы и тимофеевки.

По результатам молекулярной алергодиагностики выявлена сенсibilизация как к мажорному аллергену берёзы Bet v 1 (12,1 kUA/l — 3-й класс реакции), так и к мажорным аллергенам тимофеевки Phl p 1/Phl p 5b (4,41 kUA/l — 3-й класс реакции). Несмотря на выявленную сенсibilизацию к мажорным аллергенам берёзы и тимофеевки, учитывая анамнестические данные, указывающие на обострение только в сезон пыления деревьев, и данные объективного осмотра, проводимого в сезон активного пыления злаковых трав, принято решение о проведении АСИТ только аллергенами пыльцы деревьев (Сталораль «Аллерген пыльцы берёзы»). К настоящему времени пациенту проведено три курса сублингвальной АСИТ данным препаратом с отличным эффектом: появления симптомов в июне-июле не отмечено.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ АЛЕРГОДИАГНОСТИКИ ПРИ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Наряду с теми возможностями, которые уже стали доступными благодаря внедрению методов молекулярной алергодиагностики в клиническую практику, остаётся ряд перспективных направлений, требующих дальнейшего изучения. Одним из них является оптимизация процесса производства и стандартизации лечебных аллергенов. В настоящее время все препараты, используемые для АСИТ, должны иметь маркировку об их биологической активности [6]. Учитывая тот факт, что большая часть пациентов, имеющих аллергию к тому или иному аллергенному источнику, сенсibilизирована к мажорным аллергенам, предполагается, что маркировка препаратов по их содержанию может оптимизировать процесс выбора эффективной и безопасной дозы аллергена [16].

Другой проблемой, которая может быть решена с использованием молекулярной алергодиагностики, является прогнозирование риска развития системных реакций на фоне проведения АСИТ. Наиболее изученной в данной контексте моделью является лечение аллергии на пыльцу луговых трав. Была показана

корреляция между увеличением риска развития как местных, так и системных реакций при проведении подкожной АСИТ аллергенами из пыльцы луговых трав с числом молекул, к которым пациент сенсibilизирован ( $Phl p 1+5+12 > Phl p 1+5 > Phl p 1/5$ ), однако требуется дальнейшее изучение данной проблемы, в том числе при проведении АСИТ другими аллергенами [17].

Обсуждается также возможность использования данных молекулярной алергодиагностики для прогнозирования и оценки эффективности АСИТ [18]. В настоящее время широко предоставляемые с этой целью коммерческие услуги, основанные на определении сенсibilизации к мажорным аллергенам, имеют лишь вероятностный характер. Следует подчеркнуть, что моносенсibilизация к минорным аллергенам остаётся, скорее, казуистичной клинической ситуацией, в то время как сенсibilизация к мажорным аллергенам, а также сочетанная сенсibilизация как к мажорным, так и минорным аллергенам превалирует в популяции, что следует из определения данных понятий [1]. Широкое использование дорогостоящих молекулярных методов диагностики перед назначением АСИТ в настоящее время является необоснованным и нецелесообразным, в то время как основная роль должна отводиться традиционным методам алергодиагностики с экстрактами. Нецелесообразным является и использование данных об изменении уровня IgE к причинному алергокомпоненту для принятия решения о прекращении или продолжении АСИТ. Эффект АСИТ реализуется за счёт сложных механизмов, включающих не только гуморальное звено иммунного ответа, но и множественные межклеточные взаимодействия, что в настоящее время невозможно оценить в рутинной практике [19]. Решение о продолжении или прекращении АСИТ может быть принято только на основании наличия или отсутствия клинического эффекта, что в свою очередь должно регулярно оцениваться на основании субъективных данных пациента, с помощью объективных методов обследования (физикальный осмотр, спирометрия и т.д.) и с учётом потребности в медикаментах.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярная алергодиагностика представляет собой важный инструмент в руках врача-аллерголога, который играет значимую роль не только в актуальных научных исследованиях, но и в каждодневной клинической работе. Однако избыточное и нецелесообразное использование в рутинной практике такого сложного в интерпретации метода может приводить к принятию неверных решений, в то время как его рациональное применение, напротив, отвечает на непростые диагностические вопросы, а также обеспечивает персонализированный подход к терапии пациента. Говоря об отборе пациентов для проведения АСИТ, согласно позиционным документам международных и отечественных профессиональных сообществ, молекулярная алергодиагностика рассматривается методом алергодиагностики третьей линии, который применяется

после традиционных диагностических методов с экстрактами с учётом клинических проявлений/анамнестических данных, что подчёркивает необходимость осознанного назначения данного ресурсоёмкого исследования.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование и подготовка публикации проведены при поддержке компании Stallergenes Greer.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведением исследования и 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: Д.О. Тимошенко, К.С. Павлова — поиск и анализ литературных источников, написание текста статьи и подготовка к публикации; О.М. Курбачёва, Н.И. Ильина — анализ литературных данных, редактирование рукописи.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие пациентов и их законных представителей на публикацию медицинских данных в Российском аллергологическом журнале.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was supported by Stallergenes Greer.

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

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. D.O. Timoshenko, K.S. Pavlova — search and analysis of literary sources, writing the text and preparation for publication; O.M. Kurbacheva, N.I. Ilyina — analysis of literary sources and editing an article.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients and their legal representatives for publication of relevant medical information within the manuscript in Russian Journal of Allergy.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hoffmann-Sommergruber K., de las Vecillas L., Hilger C., et al. Molecular allergology user's guide 2.0. EAACI, 2022. Режим доступа: [https://hub.eaaci.org/resources\\_guidelines/molecular-allergology-users-guide-2-0/](https://hub.eaaci.org/resources_guidelines/molecular-allergology-users-guide-2-0/). Дата обращения: 15.08.2022.
- Ansotegui I., Melioli G., Canonica G., et al. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020 // *World Allergy Org J.* 2020. Vol. 13, N 2. P. 100091. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100091
- Barber D., Diaz-Perales A., Escribese M., et al. Molecular allergology and its impact in specific allergy diagnosis and therapy // *Allergy.* 2021. Vol. 76, N 12. P. 3642–3658. doi: 10.1111/all.14969
- Pomés A., Davies J., Gadermaier G., et al. WHO/IUIS Allergen Nomenclature: providing a common language // *Mol Immunol.* 2018. Vol. 100. P. 3–13. doi: 10.1016/J.MOLIMM.2018.03.003
- Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии. Москва, 2013. 13 с.
- Alvaro-Lozano M., Akdis C., 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
- Luengo O., Cardona V. Component resolved diagnosis: when should it be used? // *Clin Transl Allergy.* 2014. N 4. P. 28. doi: 10.1186/2045-7022-4-28
- Allergen Immunotherapy Guidelines. Part 2: Recommendations. Translating knowledge into clinical practice. EAACI, 2017. Режим доступа: [https://allergiy.net/uploads/ck/Part\\_II\\_-\\_AIT\\_Guidelines\\_-\\_web\\_edition.pdf](https://allergiy.net/uploads/ck/Part_II_-_AIT_Guidelines_-_web_edition.pdf). Дата обращения: 15.08.2022.
- Гущин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллерген-специфическая иммунотерапия. Москва: Фармус Принт Медиа, 2010. 228 с.
- Козулина И.Е., Павлова К.С., Курбачева О.М. Клиническая эффективность подкожной и сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии аллергического ринита и конъюнктивита // *Российский аллергологический журнал.* 2016. Т. 13, № 6. С. 63–69. doi:10.36691/RJA389
- Ferreira F., Briza P., Infuhr D., et al. Modified recombinant allergens for safer immunotherapy // *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2006. Vol. 5, N 1. P. 5–14. doi: 10.2174/187152806775269295
- Jutel M., Jaeger L., Suck R., et al. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens // *J Allergy Clin Immunol.* 2005. Vol. 116, N 3. P. 608–613. doi: 10.1016/J.JACI.2005.06.004
- Pauli G., Larsen T., Rak S., et al. Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2008. Vol. 122, N 5. P. 951–960. doi: 10.1016/J.JACI.2008.09.017
- Cromwell O., Häfner D., Nandy A. Recombinant allergens for specific immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol.* 2011. Vol. 127, N 4. P. 865–872. doi: 10.1016/J.JACI.2011.01.047
- Weghofer M., Grote M., Resch Y., et al. Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major dermatophagoides pteronyssinus allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets // *J Immunol.* 2013. Vol. 190, N 7. P. 3059–3067. doi: 10.4049/JIMMUNOL.1202288
- Bonertz A., Mahler V., Vieths S. New guidance on the regulation of allergen products: key aspects and outcomes // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020. Vol. 20, N 6. P. 624–630. doi: 10.1097/ACI.0000000000000687
- Sastre J., Rodríguez F., Campo P., et al. Adverse reactions to immunotherapy are associated with different patterns of sensitization to grass allergens // *Allergy.* 2015. Vol. 70, N 5. P. 598–600. doi: 10.1111/ALL.12575
- Valenta R., Twaroch T., Swoboda I. Component-resolved diagnosis to optimize allergen-specific immunotherapy in the mediterranean area // *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007. Vol. 17, Suppl. 1. P. 88–92.
- Shamji M., Kappen J., Akdis M., et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper // *Allergy.* 2017. Vol. 72, N 8. P. 1156–1173. doi:10.1111/ALL.13138

## REFERENCES

- Hoffmann-Sommergruber K, de las Vecillas L, Hilger C, et al. Molecular allergology user's guide 2.0. EAACI; 2022. Available from: [https://hub.eaaci.org/resources\\_guidelines/molecular-allergology-users-guide-2-0/](https://hub.eaaci.org/resources_guidelines/molecular-allergology-users-guide-2-0/). Accessed: 15.08.2022.
- Ansotegui I, Melioli G, Canonica G, et al. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Org J*. 2020;13(2):100091. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100091
- Barber D, Diaz-Perales A, Escribese M, et al. Molecular allergology and its impact in specific allergy diagnosis and therapy. *Allergy*. 2021;76(12):3642–3658. doi: 10.1111/all.14969
- Poméas A, Davies J, Gadermaier G, et al. WHO/IUIS Allergen Nomenclature: providing a common language. *Mol Immunol*. 2018;100:3–13. doi: 10.1016/J.MOLIMM.2018.03.003
- Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists. Federal clinical guidelines for allergen-specific immunotherapy. Moscow; 2013. 13 p. (In Russ.)
- Alvaro-Lozano M, Akdis C, Akdis M, et al. EAACI Allergen immunotherapy user's guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(S25): 1–101. doi: 10.1111/pai.13189
- Luengo O, Cardona V. Component resolved diagnosis: when should it be used? *Clin Transl Allergy*. 2014;(4):28. doi: 10.1186/2045-7022-4-28
- Allergen Immunotherapy Guidelines. Part 2: Recommendations. Translating knowledge into clinical practice. EAACI; 2017. Available from: [https://allergy.net/uploads/ck/Part\\_II\\_-\\_AIT\\_Guidelines\\_-\\_web\\_edition.pdf](https://allergy.net/uploads/ck/Part_II_-_AIT_Guidelines_-_web_edition.pdf). Accessed: 15.08.2022.
- Gushchin IS, Kurbacheva OM. Allergy and allergen-specific immunotherapy. Moscow: Farmus Print Media; 2010. 228 p. (In Russ.)
- Kozulina IE, Pavlova KS, Kurbacheva OM. Clinical efficacy of subcutaneous and sublingual allergen-specific immunotherapy of allergic rhinitis and conjunctivitis. *Russian Journal of Allergy*. 2016;13(6):63–69. doi: 10.36691/RJA389
- Ferreira F, Briza P, Infuhr D, et al. Modified recombinant allergens for safer immunotherapy. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2006;5(1):5–14. doi: 10.2174/187152806775269295
- Jutel M, Jaeger L, Suck R, et al. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(3):608–613. doi: 10.1016/J.JACI.2005.06.004
- Pauli G, Larsen T, Rak S, et al. Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5):951–960. doi: 10.1016/J.JACI.2008.09.017
- Cromwell O, Häfner D, Nandy A. Recombinant allergens for specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(4): 865–872. doi: 10.1016/J.JACI.2011.01.047
- Weghofer M, Grote M, Resch Y, et al. Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major dermatophagoides pteronyssinus allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets. *J Immunol*. 2013;190(7):3059–3067. doi: 10.4049/JIMMUNOL.1202288
- Bonertz A, Mahler V, Vieths S. New guidance on the regulation of allergen products: key aspects and outcomes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(6):624–630. doi: 10.1097/ACI.0000000000000687
- Sastre J, Rodríguez F, Campo P, et al. Adverse reactions to immunotherapy are associated with different patterns of sensitization to grass allergens. *Allergy*. 2015;70(5):598–600. doi: 10.1111/ALL.12575
- Valenta R, Twaroch T, Swoboda I. Component-resolved diagnosis to optimize allergen-specific immunotherapy in the mediterranean area. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(Suppl 1):88–92.
- Shamji M, Kappen J, Akdis M, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2017;72(8):1156–1173. doi:10.1111/ALL.13138

## ОБ АВТОРАХ

## \* Тимошенко Дарья Олеговна;

адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7585-1390>;  
eLibrary SPIN: 2714-0906; e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com

## Павлова Ксения Сергеевна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>;  
eLibrary SPIN: 7593-0838; e-mail: ksenimedical@gmail.com

## Курбачёва Оксана Михайловна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>;  
eLibrary SPIN: 5698-6436; e-mail: kurbacheva@gmail.com

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;  
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru

## AUTHORS' INFO

## \* Daria O. Timoshenko, MD;

address: 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7585-1390>;  
eLibrary SPIN: 2714-0906; e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com

## Ksenia S. Pavlova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>;  
eLibrary SPIN: 7593-0838; e-mail: ksenimedical@gmail.com

## Oksana M. Kurbacheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>;  
eLibrary SPIN: 5698-6436; e-mail: kurbacheva@gmail.com

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;  
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1557>

# Лекарственно-индуцированные крапивница и ангиоотёк

И.И. Воржева, Б.А. Черняк

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Иркутск, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Крапивница и ангиоотёк относятся к наиболее распространённым проявлениям лекарственной гиперчувствительности и вызываются лекарственными средствами, различающимися по химической природе и механизмам действия. Основной патогенеза лекарственно-индуцированных крапивницы и ангиоотёка могут быть как иммунологические, так и неиммунологические реакции. Иммунологическая (аллергическая) крапивница и сочетающийся с нею ангиоотёк чаще всего развиваются в результате IgE-опосредованных реакций. Неиммунологическая гиперчувствительность обусловлена прямым действием лекарства-агониста на клетки-мишени с последующим высвобождением широкого спектра медиаторов и цитокинов воспаления или влиянием лекарственных средств на метаболизм ряда биологически активных веществ, стимулирующих клетки воспаления. Изолированный ангиоотёк (не сопровождающийся крапивницей) может быть признаком лекарственной аллергии, но чаще обусловлен различными неиммунологическими реакциями, тем или иным путём активирующими мастоциты и базофилы. Другой распространённый вариант лекарственного изолированного ангиоотёка не связан с дегрануляцией клеток-мишеней, а развивается по иным механизмам, приводящим к избыточному накоплению брадикинина. Наконец, некоторые лекарства могут усугублять патологию системы комплемента у больных с наследственным или приобретённым ангиоотёком.

В представленной лекции с современных позиций рассматриваются этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика, принципы терапии и профилактика различных вариантов лекарственно-индуцированных крапивниц и ангиоотёков.

**Ключевые слова:** лекарственная гиперчувствительность; неиммунологическая гиперчувствительность; аллергическая крапивница; гистаминовый ангиоотёк; брадикининовый ангиоотёк.

## Как цитировать

Воржева И.И., Черняк Б.А. Лекарственно-индуцированные крапивница и ангиоотёк // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 3. С. 346–366. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1557>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1557>

# Drug-induced urticaria and angioedema

Irina I. Vorzheva, Boris A. Chernyak

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russian Federation

## ABSTRACT

Urticaria and angioedema are the most common manifestations of drug hypersensitivity and are caused by drugs that differ in chemical nature and mechanisms of action. The pathogenesis of drug-induced urticaria and angioedema can be based on immunological and non-immunological reactions. Immunological (allergic) urticaria and associated angioedema most often develop due to immunoglobulin E-mediated reactions. Non-immunological hypersensitivity is caused by the direct action of an agonist drug on target cells, followed by the release of a wide range of inflammatory mediators and cytokines, or the effect of drugs on the metabolism of several biologically active substances that stimulate inflammatory cells. Isolated angioedema (not accompanied by urticaria) may be a sign of drug allergy but is more often due to heterogeneous non-immunological reactions that activate mastocytes and basophils in various ways. Another common variant of drug-induced isolated angioedema is not associated with target cell degranulation but develops according to different mechanisms, leading to excessive bradykinin accumulation. Finally, some drugs may exacerbate the pathology of the complement system in patients with hereditary or acquired angioedema.

Here, the etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, principles of therapy, and prevention of heterogeneous variants of drug-induced urticaria and angioedema are considered from modern positions.

**Keywords:** drug hypersensitivity; non-immunological hypersensitivity; allergic urticaria; histamine angioedema; bradykinin angioedema.

## To cite this article

Vorzheva II, Chernyak BA. Drug-induced urticaria and angioedema. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(3):346–366. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1557>

### List of abbreviations

AE — angioedema	DH — drug hypersensitivity
ACE — angiotensin converting enzyme	HAE — hereditary angioedema
ASA — acetylsalicylic acid	NSAIDs — nonsteroidal anti-inflammatory drugs
ARB — angiotensin-II receptor blocker	AAE — acquired angioedema
GCS — glucocorticosteroids	DPT — drug provocation test
ACEI — angiotensin converting enzyme inhibitors	COX-1 — cyclooxygenase 1
ICCA — iodine-containing contrast agent	C1, C3a, C5a — complement components

## INTRODUCTION

The most common adverse drug reactions involving the skin are urticaria and angioedema (AE) [1, 2], the occurrence of which is linked to the provoking action of a wide range of drugs. Despite the clinical similarity of different pathogenetic variants of urticaria and AE, the mechanisms of these reactions' development are heterogeneous. The heterogeneity of drug-induced urticaria and AE necessitates distinct approaches to diagnosis and treatment.

**Urticaria** is a group of diseases characterized by the development of itchy blisters and/or AE [3–5]. Histologically, with blistering rashes, edema of the upper and middle layers of the dermis and dilatation of postcapillary venules and lymphatic vessels are described. A mixed perivascular infiltrate of neutrophils or eosinophils, macrophages, and T-cells is found in the affected skin, while the vascular wall is unaffected.

**Angioedema** is manifested by edema of the skin, subcutaneous tissue, and mucous membranes of various organs and systems (respiratory, digestive, urinary, etc.). Moreover, AE can occur alone or in conjunction with urticaria (wheals) [3, 6, 7].

According to modern definitions, **drug hypersensitivity (DH) refers to reactions caused by a drug's unintentional and adverse stimulation of immune or inflammatory cells** [2]. To put it another way, DH is a phenomenon that includes both drug-induced immunological responses (drug allergy) and non-immunological inflammatory reactions (outdated synonym is "pseudo-allergy"). Allergies are caused by processes initiated by specific antibodies or hyperactivation of the immune system's T-cell link. Non-immunological or non-allergic hypersensitivity results from an agonist's direct action on target cells, followed by the release of inflammatory mediators and cytokines, or from the effect of drugs on the metabolism of a number of bioactive substances that stimulate inflammatory cells. P. Gell and R. Coombs, who identified four types of reactions, developed the most commonly used allergy classification in clinical practice back in 1968. The first three (I, II, III) types of allergic reactions are humoral and mediated by antibodies, while the fourth is due to delayed-type hypersensitivity. According to this theory,

urticaria and AE are caused by a type I immune response (IgE-dependent) [1–3]. Another classification distinguishes two DH phenotypes: immediate (the response manifests within 1–6 hours of drug exposure) and delayed (symptoms manifest 6 hours or more after drug administration to a sensitized organism). Simultaneously, the immediate phenotype, which includes urticaria and AE, can develop via immunological and non-immunological mechanisms [8].

It is important to note that urticarial rashes and AE can be symptoms of other clinical forms of DH, such as anaphylaxis, serum sickness/serum sickness-like reaction, and vasculitis, which can manifest as isolated skin lesions and systemic involvement, with skin involvement being one component of multiorgan vascular inflammation. In addition, a number of drugs can cause urticarial rash and AE in mastocytosis and mast cell activation syndromes [9].

Table 1 shows the clinical forms, pathogenetic mechanisms, and main causes of urticaria (urticarial rashes) and AE associated with drug action.

Isolated AE (without blisters) may be a sign of drug allergy, but it is more commonly caused by non-immunological hypersensitivity reactions that lead to mast cell activation in some way. Another common type of isolated AE caused by ACE inhibitors (ACEI) is not associated with degranulation of mast cells and basophils but develops through different mechanisms. Finally, in patients with hereditary (HAE) or acquired (AAE) angioedema, some drugs can "reveal" the complement system pathology [6, 7].

In this lecture, drug-induced urticaria and AE will be treated as separate diseases.

## PATHOGENESIS AND DRUG CAUSES IN DIFFERENT VARIANTS OF URTICARIA AND ANGIOEDEMA

**Allergic urticaria** and associated AE are classic examples of type I immunological reactions that are elicited by foreign proteins (complete antigens with molecular weights >1000 daltons) or hapten–endogenous protein complexes. Low molecular weight drugs (haptens) can covalently bind to "host" proteins (plasma, extracellular,

**Table 1.** Clinical forms, pathogenesis, and underlying drug triggers of urticaria and/or angioedema (adapted from [1–13])

Clinical forms	Pathogenesis	Drugs
Urticaria and/or angioedema	<p>Immunological hypersensitivity: predominantly IgE-mediated, in rare cases IgG-dependent reactions</p> <p>Non-immunological hypersensitivity:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• direct activation of mast cells/basophils</li> <li>• complement activation via alternative pathway and formation of anaphylatoxins C3a and C5a</li> <li>• inhibition of cyclooxygenase type 1 (COX-1)</li> </ul>	<p>Complete antigens: recombinant proteins (cetuximab, rituximab, etc.); blood products, serums, vaccines, enzymes, protamine, insulin and other hormones; herbal treatments, latex, bee venom in apitherapy, etc.</p> <p>Haptens: <math>\beta</math>-lactams and other antibiotics, sulfonamides, acetylsalicylic acid (ASA), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pyrazolones, iodine-containing radiopaque agents (ICCA), etc.</p> <p>Drugs with functional multivalence: succinylcholine and other muscle relaxants, carboxymethyl cellulose</p> <p>Narcotic analgesics (opiates), ICCAs, fluorescein dyes for angiography, sulfites, dextrans, fluoroquinolones, vancomycin, some chemotherapy drugs, etc.</p> <p>Human plasma, blood products, immunoglobulins, dextrans, ICCAs</p> <p>ASA, NSAIDs, pyrazolones</p>
Isolated angioedema	<p>Non-immunological hypersensitivity: mechanisms are the same as in urticaria</p> <p>Excessive accumulation of bradykinin due to decrease in its degradation</p> <p>Unknown</p>	<p>Same causes as for non-immunological urticaria</p> <p>Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin II receptor blockers, renin inhibitors, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, streptokinase, alteplase</p> <p>Amlodipine, nifedipine, diltiazem, verapamil</p>
<i>Drug-induced urticaria and/or angioedema as manifestation of other forms of drug hypersensitivity</i>		
Anaphylaxis	<p>Immunological IgE-mediated or (less frequently) IgG-mediated reactions</p> <p>Non-immunological hypersensitivity with various mechanisms (direct activation of mast cells/basophils; complement activation via alternative pathway; inhibition of COX-1)</p> <p>Immune complex IgG-mediated reactions</p>	<p>Causes are the same as for urticaria/angioedema</p> <p>Causes are the same as for urticaria/angioedema</p> <p>Heterologous sera and immunoglobulins, recombinant immunopreparations, organ preparations, streptokinase, vaccines, apitherapy bee venom and other heterologous proteins</p>
Serum sickness	Immune complex IgG-mediated reactions	Heterologous sera and immunoglobulins, recombinant immunopreparations, organ preparations, streptokinase, vaccines, apitherapy bee venom and other heterologous proteins

**Table 1.** Ending

Clinical forms	Pathogenesis	Drugs
Serum sickness-like reaction	Immune complex IgG-mediated reactions	Human plasma and immunoglobulins. Haptens: $\beta$ -lactams and other antibiotics, furazolidone, metronidazole, NSAIDs, drotaverine, rivaroxaban, bupropion, mirabegron, iodine drugs, gold drugs, etc.
Vasculitis	Immune complex IgG-mediated reactions	$\beta$ -lactam antibiotics, macrolides, sulfonamides, including diuretics, isoniazid, rifampicin, allopurinol, NSAIDs, propylthiouracil, penicillamine, gold drugs, phenytoin, atorvastatin, metformin, beta-blockers, warfarin, etc.
	ANCA-associated reactions (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies)	Propylthiouracil, thiamazole, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors
<i>Trigger action of drugs in chronic diseases of various nature involving the skin</i>		
Chronic spontaneous urticaria	Pathogenesis is unknown, possibly autoimmune. One of drug hypersensitivity mechanisms is non-immunological inhibition of COX-1	ASA, NSAIDs, pyrazolones
Mastocytosis Mast cell activation syndromes	Proliferation of mast cells and their infiltration of the skin and other organs Primary syndrome—hyperactivation is associated with clonal mutation of mast cells Idiopathic syndrome—pathogenesis unknown Secondary syndrome is associated with IgE-dependent allergy (atopy)	Morphine, codeine, vancomycin, ASA, ketorolac and other NSAIDs, ICCAs, muscle relaxants
Hereditary angioedema	Genetically determined deficiency and/or decrease in C1 inhibitor functional activity or other mutations. Mechanism of adverse drug reaction (ADR)—additional increase in bradykinin levels	ACE inhibitors, estrogens
Acquired angioedema	Type I—excessive C1-inhibitor consumption (more common in lymphoproliferative diseases) Type II—formation of C1 inhibitor autoantibodies (registered in autoimmune diseases). Mechanism of ADR is additional increase in bradykinin levels	ACE inhibitors

or intracellular), resulting in drug antigen formation (hapten-peptide complex). During the sensitization period, IgE specific to the drug determinant is produced, and antibodies bind to high-affinity Fc-receptors of mast cells and basophils. When a drug with similar determinants is administered again, a cascade of cellular activation occurs, resulting in the release of pre-existing mediators (histamine, tryptase, etc.) and the synthesis of new ones (leukotrienes, prostaglandins, kinins, cytokines, etc.). Within minutes, histamine causes blistering, itching, flushing, and edema, while cytokine-driven inflammatory erythematous response develops after several hours (the time required for protein synthesis and recruitment of other immune cells).

The causes of allergic urticaria/AE vary (see Table 1). Aside from well-known protein drugs and low molecular weight haptens, chemicals with so-called functional multivalence represent a small number of drugs. These include non-protein macromolecules with numerous repeating epitopes. Despite their small size, these drugs can cross-link antibodies and cause immediate reactions. Synthetic polymer carboxymethyl cellulose (stabilizing agent in injectable drugs for intramuscular injection) and quaternary ammonium compounds used as neuromuscular blockers in general anesthesia (succinylcholine, etc.) are two well-known examples [10].

In non-immunologic urticaria/AE, triggers of inflammatory cascade are fueled by direct degranulation of mast cells/basophils caused by drug stimulation of G protein-coupled membrane receptors or complement activation and formation of complement components such as anaphylatoxins C3a and C5a, which cause the release of mediators from mastocytes and basophils [8]. In patients with acute urticaria and AE who have a cross-reactive response to drugs with different chemical structures, inhibition of type 1 cyclooxygenase (COX-1) causes hypersensitivity to acetylsalicylic acid (ASA), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and pyrazolones. At the same time, potent COX-1 inhibitors cause symptoms in all patients, while less potent inhibitors, such as paracetamol, cause acute urticaria and/or AE in only 25% of patients, primarily at high doses ( $\geq 1000$  mg). These patients generally tolerate selective COX-2 inhibitors (coxibs) well. It is also possible that NSAIDs have a direct effect on the membranes of basophils and mast cells, causing the release of various mediators [7, 8, 11].

**Isolated AE** develops primarily through non-immunological pathways and is classified into two types: AE caused by excessive bradykinin accumulation and mediated by mast cell/basophil mediators ("histamine" AE). The pathogenesis and triggers of AE caused by direct mastocyte/basophil degranulation are similar to those seen in non-immunologic urticaria. Another common mechanism linking non-allergic urticaria and isolated AE is COX-1 inhibition by non-selective NSAIDs and ASA.

The occurrence of AE in the skin and small intestine during treatment with calcium channel blockers of various classes,

such as amlodipine, nifedipine, diltiazem, and verapamil, has been described; however, the pathogenesis of this AE variant is unknown. Furthermore, isolated AE can be caused by sirolimus, everolimus, amiodarone, metoprolol, risperidone, paroxetine, etanercept, and other biological agents, despite the absence of convincing evidence of IgE-dependent allergy to those drugs [7, 8, 10, 11].

Bradykinin AE is more commonly caused by ACE inhibitors, but it can also be caused by angiotensin II receptor blockers (losartan, valsartan, etc.), hypoglycemic drugs (sitagliptin, saxagliptin, linagliptin), and selective renin inhibitors (aliskiren). Bradykinin accumulates in AE caused by ACE inhibitors and other drugs because its degradation is inhibited. ACE inhibitors are the most common cause of AE in critically ill patients (30%–50% of the time). AE is reported in 0.1%–0.7% of ACE inhibitor patients. The risk of developing AE is independent of whether the drug belongs to the ACE inhibitor group or the dose [7, 10, 12, 13].

## CLINICAL MANIFESTATIONS

**IgE-dependent urticaria/AE** develops 1–2 weeks after the start of drug use in previously unsensitized individuals. Non-immunological reactions, as well as the introduction of an allergenic drug into an already sensitized organism, cause mast cell and basophil degranulation to occur very quickly — within 15–20 minutes, and sometimes within 1–2 hours. Blisters of various sizes can form and merge into vast fields with "geographical" contours. At the same time, the blisters are short-lived and usually vanish without a trace within 24 hours, but with continued drug exposure, more and more rashes appear, also vanishing over time without transformation into papules, hemorrhages, or leaving any pigmentation (Fig. 1). Itching is always present with urticarial rash. When urticaria is combined with AE, there may be swelling of the tongue, lips, or face, as well as other parts of the body and mucous membranes. The transformation of urticaria and AE into a systemic reaction, anaphylaxis, is possible with massive degranulation of mast cells and involvement of blood basophils.

**Isolated histamine AE** occurs within a few minutes, less frequently a few hours (usually within six hours), accompanied by mild or moderate itching, but can occur without itching because the edema is localized in deep dermal and hypodermal layers, where there are no irritant receptors. The skin over the edema is typically slightly hyperemic, occasionally pale, and warm to the touch. The face, hands, feet, and external genital organs are the most common sites for AE associated with mast cell degranulation; various mucous membranes are frequently involved. The regression, like urticaria, lasts about 24 hours, but if the edema is severe, it can take 36–48 hours. This AE variant responds well to glucocorticosteroids (GCS) and antihistamines (AGS). Under the influence of these drugs, the edema may disappear faster [3–5, 12, 13]. If histamine AE has a recurring clinical

course (e.g., with intermittent use of NSAIDs), then edema localization may change during different episodes, and previously unseen urticarial rashes may appear.

**Bradykinin AE** is distinguished from histamine AE by more pronounced involvement of the face, lips, tongue, pharynx, and larynx, as well as a higher risk of progression; it can pose a real threat to life due to asphyxia. There is no urticaria or itching. The edema is pale and dense (Fig. 2), slowly resolving (from 24 to 72 hours or more), and not responding to systemic GCS and antihistamine therapy. Because ACE inhibitors can cause intestinal edema, sudden onset of abdominal pain, diarrhea, nausea, and occasionally vomiting in the elderly may be associated with their use. It should be noted that AE symptoms caused by ACE inhibitors do not appear immediately after taking the drug, as they do with exposure to drug allergens or drugs that cause direct degranulation of mast cells/basophils. Symptoms may appear several weeks/months/years beginning ACE inhibitors and recur with varying frequency, ranging from several times per year to weekly episodes [3, 7, 10, 12, 13].

## DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

The combination of urticaria and AE is one of the most common manifestations of DH, and in most cases, the vivid clinical presentation combined with anamnesis does not make the disease difficult to diagnose. When reviewing the anamnesis, consideration is given to whether the symptoms were acute or recurring, as well as the type of drug suspected of causing the edema (complete antigen, hapten, or non-immunological trigger). A thorough family history is taken, which is especially important when making a differential diagnosis with HAE.

During the physical examination, the doctor looks for signs of urticaria and edema. In the case of face or tongue AE, a careful assessment of airway patency is required to rule out life-threatening edema before deciding on emergency treatment tactics. Upper respiratory tract involvement is indicated by stridor, voice change and hoarseness, as well as difficulty swallowing. If a physical examination reveals swelling of the tongue, particularly its root and soft palate, there is a high-risk of developing laryngeal and airway AE, which may necessitate immediate intubation or cricotomy. In contrast, if the edema is limited to the lips, intubation is usually unnecessary [3, 7, 10, 12, 13].

In the case of abdominal pain in an ACE inhibitor patient, it is necessary to rule out visceral edema: for this, non-invasive imaging — ultrasound and computed tomography — are used, which in most cases aid in diagnosis by revealing dilated intestinal loops, thickening of the mucosal folds, mesenteric edema, and free fluid in the abdominal cavity. Endoscopic procedures are used less frequently.

Blood pressure, heart rate, and lung auscultation are all required. The combination of physical examination findings



**Fig. 1.** Urticaria caused by Tempalgin. Multiple wheals of various sizes on erythematous background. (Photo from authors' archive).



**Fig. 2.** Bradykinin angioedema caused by ACE inhibitor. (Photo from authors' archive).

with sharp decrease in blood pressure, bronchospasm, vomiting, abdominal pain, urge to defecate, urge to urinate, and bloody discharge from the vagina in patients with acute urticaria and AE is a sign of anaphylaxis [3, 4].

Urticaria/AE caused by drug administration may be accompanied by general symptoms such as low-grade fever, headache, and myalgia as a result of inflammatory cytokine exposure. Because urticaria / AE may be signs of a systemic process due to DH (serum sickness/serum sickness-like reaction, systemic drug-induced vasculitis), it is critical not to overlook lymphadenopathy, splenomegaly, arthritis, or involvement of other organs in patients with a torpid course of the disease. Body temperature must be measured daily and its fluctuations monitored throughout the day.

Bloodwork may show leukocytosis with moderate neutrophilia, sometimes moderate eosinophilia, indicating the possible involvement of IgE-mediated allergic reactions in urticaria and drug-induced AE. General urinalysis, biochemical blood tests, and other examinations are performed if clinically indicated to rule out the systemic nature of DH process and other causes of urticaria and AE.

### Differential diagnosis of drug-induced urticaria

If fever and other general symptoms persist despite discontinuation of the suspected drug, and signs such as lymphadenopathy, arthritis, maculopapular, hemorrhagic, or bullous rashes appear, or hyperpigmentation or other unusual manifestations are observed, differential diagnosis with a number of diseases, both drug-induced and those not associated with DH, is required [10]:

- urticaria as a component of serum sickness/serum sickness-like reaction and drug-induced vasculitis;
- maculopapular drug exanthema;
- erythema multiforme;
- hypocomplementemic urticarial vasculitis and other immunocomplex lesions of small skin vessels;
- urticaria as a symptom of systemic autoimmune or autoinflammatory diseases.

Table 2 shows the main clinical and diagnostic signs of various manifestations of DH involving the skin, as well as some autoimmune or autoinflammatory diseases that can be classified as urticaria. Significant differences should be noted between acute drug urticaria and other isolated skin lesions in DH—maculopapular exanthema and erythema multiforme: urticarial rashes vanish without a trace, without peeling or pigmentation, and never evolve into target-shaped papules or bullous elements.

Skin vasculitis is typically characterized by palpable purpura—slightly elevated hemorrhagic rashes (bright red or burgundy colored). Urticarial vasculitis is another variant that manifests as persistent blisters lasting more than 24 hours with residual hyperpigmentation. Histologically, drug-induced allergic isolated skin vasculitis is most often characterized as a leukocytoclastic variant with small vessel involvement [10]. The only way to accurately diagnose vasculitis is through

biopsy. Fibrin and inflammatory infiltrates in the vessel wall, as well as leukocytoclasia (neutrophil fragmentation), are the main pathological criteria for leukocytoclastic vasculitis.

Drug-induced leukocytoclastic vasculitis of the skin is a benign disease that can be treated with early detection and withdrawal of the offending drug. Drug-induced vasculitis of the skin, on the other hand, is not always isolated. When vessels are damaged, other organs, in addition to the skin, are frequently involved, as is typical for serum sickness and sometimes for serum sickness-like reactions, as well as systemic drug-induced vasculitis (see Tables 1 and 2).

Differential diagnosis with drug-induced urticaria also includes vasculitis of unknown origin (probably autoimmune), in which drugs, along with other factors, serve as triggers, and clinical presentation of vascular inflammation may manifest not as classic bright purpura but as rashes similar to persistent blisters, which can lead to diagnostic errors. Leukocytoclastic variants with immunocomplex-related damage of small vessels in the skin include hypocomplementemic urticarial vasculitis, IgA-mediated vasculitis, and cryoglobulinemic vasculitis.

It is widely acknowledged that there is currently a high level of drug consumption due to both medical prescriptions and self-medication. If symptoms occur in the context of pharmacotherapy, they may be signs of adverse drug reactions, among other things. Doctors often make “fashionable” diagnosis of drug allergy, ignoring the possibility of a simple coincidence of drug intake and manifestation of another disease that mimics DH skin manifestations. This is true for urticaria and serum sickness-like reactions caused by rarer diseases. Consider systemic juvenile idiopathic arthritis and adult Still’s disease as examples (see Table 2): these forms are distinguished by a chronic relapsing course and “transiency” of rashes. In contrast to DH, careful collection of pharmacological anamnesis with chronological comparisons reveals that exacerbation and subsidence of symptoms are not associated with drug appointment and withdrawal.

We must not overlook acute rheumatic fever, which can present with rashes in the form of annular erythema, which is mistaken for urticaria in some cases. Since patients usually present with migratory arthritis and significant joint swelling, a serum sickness-like reaction is often suspected. However, a recent history of streptococcal infection (tonsillitis) and increased levels of specific serological markers allow for accurate diagnosis. However, if tonsillitis was treated with antibiotics, then the possibility of developing serum sickness-like reaction should be considered.

Various rare autoinflammatory syndromes with rashes (urticarial or maculopapular), fever, and arthritis must be ruled out in children and young adults [4, 5]. However, unlike DH, drug withdrawal does not lead to recovery. In the case of chronic relapsing diseases, a more thorough examination is required.

We should also consider the possibility of drug-induced urticaria being confused with a condition known as “contact

**Table 2.** Differential diagnosis of urticaria. Main clinical manifestations in various drug hypersensitivity reactions and some autoimmune/autoinflammatory diseases (adapted from [1, 3–5, 10] with additions)

Clinical form	Chronology of symptoms after repeated drug exposure	Main clinical manifestations
Urticaria	From minutes to 6 hours Rapid evolution and disappearance of individual elements (<24 h)	Pale pink (sometimes bright) itchy blisters surrounded by erythematous border. Localization: torso, face, or entire skin. Often mucosal involvement (angioedema)
Maculopapular exanthema	From 6 to 72 hours Resolution of rashes in 7–10 days	Spots, papules, sometimes merging. With involution, pigmentation and peeling are not uncommon. Localization: trunk, limbs or diffuse rash
Erythema multiforme	From 24 to 48 hours Resolution within 1–3 weeks	Erythematous papules round in shape with dark target-like center. There may be vesicle or blister in the lesion center. Localization: more frequently limbs, including palms, torso. Pigmentation may occur with involution
Isolated skin vasculitis	From 6–12 hours to 3–5 days Resolution within 2 weeks	<i>Palpable purpura</i> —slightly raised hemorrhagic rashes or urticarial vasculitis—persistent blistering rashes that persist for more than 24 hours with residual hyperpigmentation
<i>The main manifestations in systemic drug allergy syndromes</i>		
Serum sickness (serum sickness-like reaction)	From 6–12 hours to 3–5 days Resolution for mild form within 2 weeks	Common eruption: <i>persistent urticaria</i> or <i>urticarial vasculitis</i> , or maculopapular rash, or palpable purpura. Fever, lymphadenopathy, arthralgia/arthritis, myalgia, weakness
Systemic drug vasculitis	Gradual development within 1–3 weeks from the start of drug administration Resolution for non-severe forms within 2–4 weeks	Palpable purpura, or petechial rash, or urticarial vasculitis Low-grade fever, weakness, arthralgia and myalgia Damage to the kidneys (glomerulonephritis), lungs (alveolar hemorrhages), and nervous system (neuropathy), with varying frequency and intensity
<i>Maculopapular or urticarial exanthems associated with autoimmune/autoinflammatory diseases</i>		
Juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease	No obvious association with drug use	Rapidly disappearing salmon-pink maculopapular or <i>urticarial</i> rash that appears simultaneously with recurrent fever. The rash presents predominantly on the trunk and extremities, including palms and soles, sometimes affecting the face Arthralgia, myalgia, arthritis, peri-arthritis
Acute idiopathic cutaneous lupus erythematosus	No obvious association with drug use	Widespread morbilliform exanthema, predominantly on the outer surface of arms and hands. Onset of the disease or its exacerbation under the influence of ultraviolet radiation are characteristic

urticaria–protein contact dermatitis.” As the name implies, allergic protein contact dermatitis is induced by proteins, as opposed to the classical variant caused by low molecular weight substances–haptens. Clinically, it is distinguished by morphological elements typical of allergic contact dermatitis: edematous erythema, papules, vesicles, and, later in the disease’s progression, lichenification, cracks, and peeling. In the case of relapses caused by unintentional provocation by a protein contact allergen, dermatitis symptoms appear quickly — within a few minutes, making it similar to urticaria. Protein contact dermatitis may begin with a picture of contact urticaria, i.e., blistering rashes at the site of protein exposure; however, at the onset of the disease, only prominent local edema and bright erythema are observed, accompanied by severe itching, and then, in the absence of allergen elimination, transformation into a local eczematous process occurs [14].

The mechanisms underlying protein contact dermatitis are unknown, but it is thought that IgE-dependent allergy,

T-cell hypersensitivity, and/or delayed reactions mediated by IgE-bearing Langerhans cells are involved. 56%–68% of patients with protein contact dermatitis have a history of atopy. This type of contact dermatitis is more commonly seen as an occupational disease in people who come into contact with food proteins, latex, plants, animal proteins, and so on. At the same time, topical medications containing proteins from various sources can cause the disease. If a protein allergen enters the bloodstream in any way, it causes systemic dermatitis or generalized urticaria, as well as anaphylaxis in rare cases. At the same time, rashes may resemble papules rather than wheals, and the involution of rash elements is slower than in classical urticaria (Fig. 3).

Another issue in differential diagnosis is distinguishing between acute drug-induced urticaria and trigger action of drugs in chronic diseases of various types involving the skin (see Table 1). This primarily entails spontaneous chronic urticaria and AE with exacerbations induced by ASA and



**Fig. 3.** Protein allergic contact systemic dermatitis caused by bee venom in medicine “Sofya Balm.” Rubbing was done along the spine in the lower thoracic region and sacrum, which has the most pronounced confluent rashes are observed. The patient has history of contact urticaria when using “Apizartron” ointment, which also contains bee venom. (Photo from authors’ archive).

NSAIDs. Over the last four decades, a number of studies based on sufficient clinical evidence have shown that ASA, NSAIDs, and less often pyrazolones can be a trigger factor in 10%–30% of patients with chronic urticaria and AE. For a long time, this disease was known as aspirin-induced chronic urticaria and AE, but it was discovered that it is characterized by broad cross-reactivity with non-selective NSAID inhibitors and COX-1, COX-2. As a result, NSAID-exacerbated cutaneous disease (nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated cutaneous disease) is now commonly used [11]. The severity of reaction to ASA and non-selective NSAIDs in this disease is dose-dependent; additionally, selective COX-2 inhibitors are well tolerated by the majority of patients. Non-immunological hypersensitivity to ASA and NSAIDs has been observed not only in patients with spontaneous chronic urticaria, but also in other types of urticaria, such as cholinergic urticaria. Patients with aspirin-induced spontaneous chronic urticaria experience rashes on a regular basis without any obvious triggers, but when ASA and NSAIDs are used, the disease worsens: the number of blisters and their size increase, and swelling of the tongue, lips, or face, as well as other parts of the body, may occur. Shortness of breath, wheezing, and chest tightness may appear in addition (for the first time in the patient’s life). Anaphylactic shock occurs very rarely.

Urticaria and AE symptoms typically appear 30 minutes to 6 hours after taking NSAIDs, though both immediate (within

15 minutes) and delayed (more than 6 hours) reactions have been described. Skin rashes usually go away within a few hours, but they can last for several days. The severity of the exacerbation is determined by the drug dose. The more active the course of the disease, the more severe the exacerbation: during periods of remission or during treatment for chronic urticaria and AE, manifestations of DH are minor or absent.

In mastocytosis and all variants of mast cell activation syndrome (see Table 1), histamine liberator drugs are described as triggers for the appearance of urticarial rash and AE: most frequently morphine, codeine and other opiates, vancomycin, ASA, NSAIDs, iodine-containing contrast agents (ICCA), and muscle relaxants.

Mast cell pathology necessitates a multidisciplinary approach, including consultations with dermatologists, hematologists, and allergologists-immunologists. Diagnostic algorithms for such conditions have been developed, based on clinical signs evaluation, serum tryptase levels assessment, and exclusion of secondary mast cell hyperactivation syndrome (IgE-mediated allergy and other hypersensitivity conditions). One of the diagnostic criteria for mastocytosis and mast cell activation syndrome is a persistent increase in tryptase levels above 20 ng/ml (primary and idiopathic). In aggressive systemic mastocytosis, tryptase levels are typically elevated (greater than 200 ng/mL). In adult patients, skin biopsy is required to confirm the cutaneous form of mastocytosis, and sternal puncture and immunogenetic study to identify mast cell clonality are performed in cases of systemic mastocytosis symptoms and to verify primary mast cell activation syndrome [9].

### Diagnosis and differential diagnosis of isolated angioedema

In isolated AE it is necessary first of all to determine its variant—histamine (i.e., associated with mast cell degranulation) or bradykinin AE. Bradykinin edema further requires its differentiation between ACEI-induced AE without complement deficiency or dysfunction, and HAE or AAE, i.e., forms caused by complement system pathology (see Table 1; Table 3).

When distinguishing between histamine and bradykinin AE, the focus is on a set of features that are more characteristic of either AE type. Urticarial rash elements are not associated with bradykinin AE. Isolated swelling of the earlobes is almost always found in the histamine AE variant. In contrast, abdominal pain associated with edema of the intestinal walls is most characteristic of HAE, but it can also be seen in ACEI-induced AE in patients without complement system deficiency; however, the pain is less severe in this case. In most cases, histamine AE progresses quickly, peaking after 30–60 minutes and accompanied by tingling or moderate itching. Histamine AE usually resolves within 12–24 hours and responds well to treatment with glucocorticoids (GCS) and antihistamines. Bradykinin AE associated with ACEI develops more slowly, peaking in 6 hours on average but can

**Table 3.** Diagnostic differences between types of angioedema (adapted from [6, 7, 12])

Type of angioedema	Main trigger drugs	Family history of recurrent angioedema and/or abdominal pain/asphyxia	Association with urticaria	C1-inhibitor concentration	C1-inhibitor function	C4 concentration
Histamine	Antibiotics, NSAIDs, opiates, ICCAs, dextrans, muscle relaxants, etc.	-	Characteristic	Normal	Normal	Normal
AE-ACEI	ACEI	-	Non-characteristic	Normal	Normal	Normal
HAE type I	ACEI, estrogens (+)	++	Non-characteristic	Normal	Low	Low
HAE type II	ACEI, estrogens (+)	++	Non-characteristic	Normal or high	Low	Low
HAE with nC1inh	ACEI, estrogens (++)	++	Non-characteristic	Normal	Normal	Normal
AAE type I и II	ACEI, estrogens (+)	-	Non-characteristic	Low	Low	Low

**Note:** "+" — frequent or typical; "++" — very frequent or very typical; "-" — rare or unusual. AE — angioedema; AE-ACEI — angioedema caused by angiotensin converting enzyme inhibitors; ICCA, iodine-containing contrast agents; HAE, hereditary angioedema; nC1-inh, normal content of 1st complement component inhibitor; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; AAE, acquired angioedema; C1 and C4, 1st and 4th complement components.

be delayed for up to 24 hours. Simultaneously, pronounced laryngeal edema can develop quite quickly, much earlier than in the soft tissue area. The resolution of bradykinin edema is slow (from 24 to 72 hours or more), and systemic GCS and antihistamines have no effect [6, 7, 12, 13].

In the case of bradykinin AEs, it is important to note that ACE inhibitors and other drugs can act as triggers for HAE and AAE, revealing C1-inhibitor deficiency or dysfunction. There is a basic increase in bradykinin levels with these AE variants, which increases to an even greater level when affected by a number of drugs. The most common provocateurs are ACE inhibitors, but other drugs may also cause isolated bradykinin AE in patients who do not have initial complement system abnormalities (see Table 1). The use of estrogen-containing drugs causes the onset or exacerbation of HAE in women with normal C1-inhibitor levels (former name — HAE type III).

Although it is well-known that mechanical injuries frequently cause AE attacks in patients with HAE type I-II, there are times when disease exacerbation after dental procedures is misdiagnosed as a manifestation of drug allergy to local anesthetics. When making a differential diagnosis of histamine and bradykinin AE, patients with HAE may develop marginal erythema, which are rose-red rashes that do not rise above the skin surface, without itching or peeling, and disappear within a few hours to two days. Such symptoms could be a separate manifestation of the disease or a precursor to AE [6]. Erythema marginalis is frequently confused with urticaria.

AAE attack may be triggered by ACE inhibitors and, less commonly, by estrogens. AAE type I is more common in lymphoproliferative diseases, when there is constant activation of the classical complement pathway with excessive consumption of C1 inhibitor and its subsequent depletion. AAE type II is associated with formation of autoantibodies to C1 inhibitor (noted in autoimmune diseases) [7].

To diagnose different types of AE, clinical signs, the patient's personal and family history, underlying diseases, and laboratory parameters such as C1 inhibitor levels and function, as well as C4 levels, are examined (see Table 3). Normal levels of C1 inhibitor and C4 are measured in patients with drug-induced AE as an independent disease, including variants caused by any ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers. Isolated drug-induced AE can also be distinguished from idiopathic forms, such as histamine and bradykinin AE. Idiopathic AE is a diagnosis of exclusion; the possibility of any other (non-drug) triggers is investigated.

In addition, as the practice of many national and nondomestic clinics shows, in some cases incorrect diagnosis of drug-induced AE occurs in "coinciding circumstances," when a patient takes drugs to treat chronic or acute disease, and at the same time he has a pathology that includes tissue edema as one of its manifestations. Examples of such pathologies are:

- contact dermatitis (irritant and allergic);
- local infection (furuncle, phlegmon, acute cheilitis glandularis, hordeolum);

- erysipelas;
- superior vena cava syndrome;
- heart failure;
- nephrotic syndrome;
- hypothyroidism;
- other diseases accompanied by edema.

It should also be taken into consideration that AE in combination with high eosinophilia can be a sign of parasitic invasion, manifesting inflammatory tissue edema (for example, with trichinosis), a manifestation of hypereosinophilic syndrome, and Gleich's syndrome (episodic angioedema with eosinophilia, currently considered to be a variant of hypereosinophilic syndrome) [4, 5].

### Specific diagnosis of drug hypersensitivity in patients with drug-induced urticaria and angioedema

Standard allergological methods are used for etiological diagnosis of drug-induced urticaria and AE: analysis of pharmacological and allergic anamnesis, skin tests and provocation tests, and laboratory diagnostic methods, which are positioned as preferred methods in comparison with *in vivo* tests from the standpoint of patient safety [3, 10, 15, 16].

In most cases, anamnesis data and elimination effect are sufficient: symptoms of urticaria and AE do not recur after offending drug withdrawal and exclusion of subsequent intake of cross-reactive drugs. The situation with ACE inhibitors is more complicated, since the effect of their elimination can be delayed due to the pathogenesis of this AE variant. For example, one of long-term studies showed that more than 80% of patients during the first month after discontinuation of ACE inhibitors experienced relapses of AE, and in some cases, symptoms reappeared for 6 months or more [17]. However, in a situation where episodes of edema recur for several weeks or months in the absence of drug administration, it is possible that the disease is either not associated with ACE inhibitors at all, or these drugs were triggers for manifestation of other forms of bradykinin AE.

A number of *in vitro* tests are currently being developed to diagnose type I allergic reactions to drugs and non-immunological hypersensitivity. Specific IgE to certain drugs and their metabolites (primarily penicillins) are determined in cases of immediate allergic DH, and various modifications of the basophil activation test are used for IgE-mediated allergy and non-immunological hypersensitivity. These tests are available in some highly specialized clinics and laboratories, but their sensitivity and specificity have received mixed reviews from experts, so they are not yet recommended for widespread use. The detection of specific IgE to native drug molecules has a low sensitivity and, in most cases, is not informative (a negative result does not rule out allergy) [3, 8, 10, 11, 15].

In real-life clinical practice, if the cause of urticaria and AE has not been reliably established (which happens when the disease develops against the background of polypharmacy),

and these drugs are necessary for continuous use or may be required in the future, and they cannot be replaced by drugs of different structure or mechanism of action, then after recovery the patient is recommended specific drug skin tests and / or provocation tests. It is preferable to carry out testing with drugs 4–6 weeks after an acute reaction, since at this time the highest sensitivity to tests is observed, but positive results can be obtained after several months and even years [1, 3, 10, 15].

For the diagnosis of immediate drug allergy, there are two types of **skin tests**: prick tests and intracutaneous tests. Contraindications must be considered, and medications that reduce skin reactivity and cause false negative results are investigated. Skin tests, which are simple to perform and inexpensive, are used to demonstrate immunological response to certain drugs. However, their advantages, such as ease of use and low cost, are offset by disadvantages, the most notable of which are the low sensitivity and specificity of most drug tests. Many drugs, especially when administered intradermally in undiluted solutions, can cause irritative effects (nonspecific skin irritation manifested by hyperemia/erythema). As a result, for skin tests, non-irritative drug concentrations are used [15, 16, 18].

It should be emphasized that skin tests can only be performed by allergy-immunology specialist (or trained nurse under physician's supervision) in allergological room after the patient has signed informed consent. Prick test is considered safe when taking into account its contraindications, and intracutaneous test in rare cases can lead to fatal consequences (especially with history of immediate allergy to beta-lactams), so it is recommended to perform it in a hospital [3].

Positive wheals and hyperemia response within 15 to 20 minutes in prick test and intracutaneous test indicates the presence of drug-specific IgE on patient's mast cells and confirms type I reaction. However, in addition to the simple irritative effect that any drug can cause, a number of drugs (for example, opioids, fluoroquinolones, and vancomycin) induce non-immunological (i.e., without the participation of IgE antibodies) release of skin mast cell mediators, leading to the development of a classic wheal with pseudopodia and severe hyperemia (Fig. 4), particularly during intracutaneous testing [10]. At the same time, no urticaria/AE manifestations were observed during provocation testing or subsequent therapeutic use of the drug.

Skin testing with a drug uses the native (non-metabolized) form of the drug, which can reveal allergies in only a subset of patients. The full range of metabolites and intermediate forms that stimulate the development of allergies has not been determined for most drugs, and no test reagents are available. The only exception to this rule is penicillin, which has metabolites and metabolite-protein complexes that are required for the most accurate identification of allergy patients. However, diagnostic allergens containing these determinants are not currently available for clinical use in the majority of countries [10].

In addition to penicillin, a number of drugs with native (non-metabolized) form have been identified. With these drugs skin tests turned out to be informative for diagnosis of immediate allergy [10, 15]:

- other beta-lactam antibiotics (cephalosporins and imipenem);
- neuromuscular blockers and blue dyes used to localize lymph nodes during surgery;
- carboplatin and other platinum drugs;
- pyrazolones such as metamizole;
- local anesthetics;
- thiobarbiturates (e.g., thiopental sodium);
- therapeutic monoclonal antibodies.

Testing begins with a prick test, and if the results are negative or indeterminate, the transition is made to an intracutaneous test, which has higher sensitivity (but lesser specificity). For prick tests and intradermal tests, sterile drug solutions are used. In most cases, a skin reaction appears after 15–20 minutes, but a wheal and erythema can develop more slowly — within 1 hour. Papules may form after 2–6 hours of intradermal administration of the drug, indicating the late phase of IgE-dependent allergy caused by secondary effector cells — eosinophils and neutrophils. The appearance of a papule after 24–72 hours is indicative of delayed T-cell hypersensitivity. When non-irritating drug concentrations are used, an immediate response (within 1 hour) indicates IgE-mediated allergy. Negative result does not exclude allergy, as the patient may have immunological reaction to drug metabolites. In other words, under the clinical conditions during treatment with this drug, the occurrence of a reaction induced by the binding of the drug to IgE cannot be completely excluded. Skin tests can also be false negative if done too soon after an acute allergic reaction.

**The drug provocation test (DPT)** involves gradually increasing doses of a suspected drug and is based on the idea that a certain amount of drug is required for the onset of symptoms. DPT is widely regarded as the gold standard in the diagnosis of DH when all possible studies (skin and laboratory tests) have been performed but the cause remains unknown [1, 3, 15]. However, informative specific laboratory tests are not widely available for allergological practice, and skin tests with many drugs have low specificity and sensitivity, owing in part to their ability to only diagnose immunological reactions. In cases of non-immunological DH, skin tests are not used, therefore, specific diagnosis of DH is immediately started with DPT, if anamnesis data are insufficient for this purpose [1, 10]. In case of allergy, which could not be proved using skin tests, the advantage of DPT is its possibility of confirming or excluding the reaction to drug metabolites, since immunological response to native drug is determined by skin tests.

There are generally accepted indications, contraindications and limitations for DPT. The causes of false positive and false negative results have also been described [1, 10, 15, 16].



**Fig. 4.** Skin tests with levofloxacin. The prick test with whole solution (5 mg/1 ml) is ambiguous. IT at a dilution of 1:100 with a volume of 0.02 ml: after 20 minutes, a giant wheal with pseudopodia appeared, which resolved within 1 hour. There were no late skin reactions or systemic clinical manifestations the day after IT. IT was regarded as a false positive, owing to non-immunological mediator raised from skin mast cells. The intravenous provocation test with levofloxacin the next day was negative. Prior to coaxial arthroplasty surgery, an examination was carried out. The patient had a history of anaphylaxis during penicillin administration and urticaria during treatment with azithromycin. Prior to the skin test, no levofloxacin was administered. Following the examination, the patient given levofloxacin in the postoperative period, and no hypersensitivity was observed. (Photo from authors' archive).

The main indications for urticaria and AE:

- exclusion of DH with uncertain (unclear) anamnesis data;
- exclusion of cross-reactivity of drugs that are similar in structure/action to drugs that previously caused manifestations of DH in the patient;
- proof of safety of drugs that are pharmacologically and/or structurally unrelated to drugs that have previously caused true manifestations of DH in the patient; especially relevant for patients with anxiety and depression.

Certainly, any in vivo drug testing, including DPT, is conducted with strict justification for the necessity of suspected drug use now or in the future. When there is a convincing history of DH, as well as positive skin tests, the specificity of which is undisputed, DPT is not performed.

Contraindications for DPT with immediate DH [1, 10]:

- urticaria and AE as manifestation of anaphylaxis (in rare cases, provocation is possible after analyzing the risk/benefit ratio);
- suspected drug is unlikely to be needed in the future and there are structurally unrelated alternative drugs;
- severe or uncontrolled comorbidity and pregnancy; the exceptions include cases where the appointment of drugs is required for life-saving indications.

Several key points should be highlighted. In many cases, DPT is used to rule out DH rather than confirm it, i.e., when a drug-induced reaction is unlikely to occur. Negative DPT results allow you to persuade both the patient and the referring physician of the safety of the suspected drugs, the possibility of using local anesthesia, the need for a contrast X-ray, the absence of cross-reactions with drugs from another class (or even within the same group, but with different pharmacological structure: for example, beta-lactams with different side chains), and so on. DPT is performed under the close supervision of an allergologist after the patient has signed informed consent and only in a hospital where immediate assistance and intensive care are available if necessary.

Main reasons for false negative results of DPT are [1, 10]:

- testing during administration of antiallergic drugs, when the cancellation of them is impossible;
- difficulty or impossibility of modeling the effects of other factors such as viral infection, fever, ultraviolet radiation, exercise, etc. on DH;
- insufficient duration of test drug exposure and/or follow-up;
- insufficient or excessive time interval since DH reaction;
- insufficient provocative dose of the drug;
- development of desensitization during DPT.

**Execution of DPT** [1, 10]. Commercial therapeutic drugs are commonly used as provocative agents, as there are no standardized dosage forms for DT. Preference should be given to those dosage forms that do not contain ingredients capable of causing hypersensitivity (gelatin, lactose, etc.), and it is also not recommended to use combined drugs (e.g., amoxicillin + clavulanic acid or artocaine with epinephrine).

For patient safety reasons, it is preferable to start the test with minimal doses taken orally. However, if the supposed "offender" was previously used parenterally and will be used in the same way in the future, then DT is completed in conditions maximally similar to this normal exposure.

Provocative tests are performed under placebo control on patients with anxiety and other subjective reactions that were interpreted as "drug allergy" by other specialists and served as the basis for referral to allergologist in order to establish DH diagnosis. This is required to rule out false positive results in patients with specific personality types and unintentional neurotic reactions to taking various drugs, which frequently arise as expectation neurosis after a disturbing experience with previous treatment, which resulted in the development of either true DH or other significant side effects. The placebo response assures both the clinician and the patient that the previous response was not caused by the suspected drug (one or more). Generally, after the entrance provocative test with placebo and psychotherapeutic conversation with the patient, further gradual stepwise increase in the dose of the required drug passes without complications.

Commonly used standardized protocols include DT with ASA, local anesthetics, and beta-lactam antibiotics [1, 10, 11, 16].

## TREATMENT

To begin, the offending drug must be discontinued and, if necessary, replaced with a drug that has no cross-reactivity, i.e., has no common antigenic determinants in IgE-dependent allergies, or that does not similarly affect non-immunological mechanisms of DH (for example, potent COX-1 inhibitors in aspirin / NSAID-dependent non-allergic urticaria or any ACE inhibitor if one of them caused AE) are excluded.

Urticaria and associated AE symptoms are relieved in accordance with the general treatment principles for these conditions [3, 4]. Antihistamines are commonly positioned as first-line drugs that can be used as monotherapy for non-severe, non-life-threatening forms of urticaria and AE. Since the withdrawal of the offending drug already has an effect, this treatment is usually sufficient. The safest use of antihistamines II generation is orally in age-specific therapeutic doses.

More intensive antihistamine treatment is used in generalized urticaria in conjunction with AE. Parenterally administered drugs of the first generation have a rapid onset of action (clemastine or chloropyramine). Given the variety of side effects of these drugs, treatment is switched to second-generation antihistamines after the most severe manifestations are controlled.

Systemic corticosteroids are administered intravenously in severe cases of the disease, similar to anaphylaxis [4]. The GCS dose is determined on an individual basis based on the initial severity of clinical manifestations and response to therapy. It should be noted that severe urticaria in conjunction with AE could be a symptom of anaphylaxis, for which epinephrine is the first-line treatment. Even if there are no signs of involvement of other systems or hypotension, epinephrine is used if the patient has symptoms of laryngeal AE. A 0.01 mg/kg dose of epinephrine (adrenaline) solution at a concentration of 1 mg/ml is injected intramuscularly into the middle of the anterolateral thigh, with a maximum dose of 0.5 mg for adults and 0.3 mg for children. In case of larynx AE development with ineffectiveness of conservative therapy, emergency intubation or tracheostomy is recommended [3, 4].

Therapy for isolated AE depends on its pathogenetic variant. Histamine AE is treated according to the same principles as urticaria, and in case of laryngeal edema, the patient is immediately treated as a patient with anaphylaxis. First of all, epinephrine is administered intramuscularly, if necessary, injections are repeated every 5–15 minutes. In patients with AE of upper respiratory tract, in case of ineffectiveness of antihistamines and GCS in urgent situations, it can be difficult to exclude HAE or AAE, so it is recommended to administer fresh frozen blood plasma (it contains a C1 inhibitor) [3, 6, 12]. With further progression of larynx AE, intubation or tracheostomy is required.

Acute drug-induced adverse events associated with impaired bradykinin degradation (see Table 1) have yet to be treated. There is a widespread belief that GCS and antihistamines are

ineffective in this type of AE because there are no inflammatory mediators that antiallergic drugs affect. The commonly observed gradual improvement in AE caused by ACE inhibitors is thought to be due to the action of GCS and antihistamines, rather than the withdrawal of the offending drug. In the absence of improvement, frozen plasma, as in HAE or AAE, may be administered. In severe cases of drug-induced bradykinin AE (e.g., larynx AE or AE with abdominal involvement), use of bradykinin receptor antagonist, kallikrein inhibitor, and administration of C1 inhibitor have been studied in small groups. The data on effectiveness of these drugs is mixed, and when clinically indicated, the most important intervention is airway management. Although fatal outcomes in ACEI-associated AE have been described, they are very rare [12, 13].

If the drug-induced a relapse (attack) of AE in patients with known HAE diagnosis, then exacerbation therapy is carried out in accordance with clinical recommendations [6].

## PREVENTION

It is necessary to include clinical diagnosis and information about the patient's DH, possible cross-reactivity, and recommendations for adequate replacement of offending drug with other, safer drugs in the patient's medical records [3]. It is critical to educate the patient and his family.

**In cases of IgE-mediated urticaria and AE**, where a repeated course of treatment or permanent therapy is necessary, the simplest option for further management of a patient with confirmed DH is to take a safe and effective unrelated drug. Second-line therapies, on the other hand, may carry additional risks, such as toxicity and higher costs. Penicillin allergy is a good example of these issues. Patients with this diagnosis are usually prescribed non-beta-lactam antibiotics that can be more expensive, cause serious side effects, and in some cases are less effective. Patients usually take quinolones, macrolides or vancomycin, but the use of these broad-spectrum antibiotics contributes to the development and spread of antibiotic resistance [10, 19].

In the case of penicillin allergy, the exclusion of all beta-lactam antibiotics, or at least cephalosporins, has recently been recommended. This approach has now been modified: it was discovered that side chains of penicillins and cephalosporins, rather than the beta-lactam ring, can be cross-antigens. It has been demonstrated that if treatment with a drug with a similar chemical structure is required, it can be carefully selected using skin tests and/or DPT, and this does not only apply to beta-lactams [10, 19].

If an IgE-mediated allergy to a specific NSAID is diagnosed, the patient can use chemically unrelated drugs safely. However, if tolerance to other drugs is doubtful based on anamnesis, prescription of NSAIDs from a different group is possible after DPT [11].

In cases of allergic urticaria/AE, if it is necessary to administer a vital drug, to which the patient supposedly or definitely has DH, and there are no safer and equally effective

drugs as the "offender," desensitization is possible. The first successful desensitization in its modern form started with penicillin. To date, protocols have been developed and published for other antibiotics, co-trimoxazole, HIV drugs, ASA, insulin, allopurinol, omeprazole, cancer chemotherapy drugs, as well as biological drugs [10, 11, 20–22].

To avoid exacerbations of spontaneous chronic urticaria with non-immunological DH to NSAIDs, avoid high doses of ASA and all non-selective NSAIDs, while strict exclusion of these drugs has no effect on the disease's main clinical course. If an NSAID is required in conjunction with a specific drug (including COX-2 inhibitors), a placebo-controlled DPT should be performed. The majority of patients (75%–90%) tolerate selective COX-2 inhibitors such as meloxicam and nimesulide, as well as paracetamol. Opioids can be used as an alternative analgesic, but they are nonspecific histamine liberators and can worsen chronic urticaria and AE in some cases. This is why some patients with severe disease course require DPT with opiates. In case of developing a mild reaction to any or many of mentioned drugs and in case of strict justification for their prescription, antihistamines are used prior to drug administration [5, 10, 11].

Primary and secondary prevention of arterial thrombosis in cardiovascular diseases may become an issue in patients with aspirin-dependent chronic urticaria and AE, because drugs containing ASA are most commonly used due to their favorable cost-effectiveness ratio. Low doses of ASA as an antithrombotic agent are generally well tolerated by this group of patients with chronic urticaria and AE. If a reaction to low doses of ASA occurs, it is possible to replace it with ticlopidine or clopidogrel. In contrast to aspirin-induced respiratory disease, the effectiveness of ASA desensitization in chronic urticaria/AE is debatable [7, 10, 11].

Isolated cases of chronic urticaria and histamine AE provocation have been described in women taking estrogen-containing drugs; in such cases, the issue of their withdrawal must be addressed [7].

The prevention of immediate reactions to ICCA is a current issue.

In recent years, studies have been conducted to increase understanding of the possibilities of a differentiated approach to patient management when appointing contrast-enhanced X-ray examination [23]. As a first step, it is advised to assess the likelihood of developing a hypersensitivity reaction. Patient history and clinical assessment of comorbidities that may be a risk factor for DH are used to stratify patients:

- high-risk patient: history of DH reaction to ICCA;
- low risk patient: no history of DH to ICCA, but has comorbidity—uncontrolled asthma, active urticaria/AE, mastocytosis;
- very low risk patients include persons with history of hypersensitivity reactions to food and to any drugs, including iodine-containing antiseptics (povidone-iodine, etc.).

Assigning a patient to one or another gradation determines further tactics of their management.

## 1. High-risk patients

Alternative imaging methods or other diagnostic methods (e.g., ultrasound) are recommended for high-risk patients first. If a diagnosis cannot be made without the use of contrast-enhanced X-rays, magnetic resonance imaging and a new class of contrast agents containing gadolinium instead of iodine should be used (gadopentetic acid, gadoxetic acid, gadodiamid, etc.). These medications have a significantly lower ability to induce DH.

If a contrast-enhanced X-ray examination using ICCA is not possible, then tactics vary depending on the urgency of the situation. If the examination is routine, skin testing is recommended to assess the pathogenesis of previous reactions (immunological or non-immunological), followed by ICCA selection based on skin test data and cross-reactivity (if the "offending" drug is known). When replacing with alternative ICCA, risk of reaction still remains, therefore, oral premedication with GCS (40 mg of prednisolone or equivalent) is used 12 hours and 2 hours prior to examination. Additionally, 10 mg of cetirizine is taken 1 hour before contrast injection.

When an ICCA test is not possible and the drug that caused the hypersensitivity reaction is known, the drug is replaced with another, taking into account cross-reactivity. If the "offender" drug cannot be identified, the least reactogenic drug is chosen (non-ionic monomeric ICCAs group). Premedication is accomplished through an intravenous drip infusion of 200 mg hydrocortisone and antihistamines (clemastine or chloropyramine in therapeutic dose). To obtain a protective effect, these drugs should be taken no later than 60 minutes before the examination. ICCA is administered during vital function monitoring. If the previous reaction was urticaria/AE or bronchospasm, an anesthesiologist should be immediately available to attend an emergency. In the presence of an anesthesiologist and resuscitation equipment, a contrast-enhanced X-ray examination is performed in patients with a history of anaphylaxis.

The efficacy of the two described premedication regimens, depending on the urgency of the situation, has been demonstrated in clinical trials with a high level of evidence [23].

## 2. Recommendations for patients with concomitant disease (uncontrolled asthma, active urticaria/angioedema, mastocytosis)

If the situation is not urgent, postpone the examination and instead prescribe or strengthen basic therapy until the underlying disease is controlled. Then, using non-ionic monomeric ICCA or gadolinium-containing contrast agents, perform a contrast-enhanced X-ray study. When using ICCA as a contrast agent, oral GCS and antihistamine premedication is used to reduce the risk of reaction [3, 23].

In emergency situations, when there is not enough time to control concomitant disease, premedication is performed, similarly to the high-risk group: intravenous administration of

hydrocortisone and antihistamines. Asthmatic patients should also take a short-acting 2-agonist 30–60 minutes before the study.

## 3. Very low risk patients

Persons with a history of hypersensitivity reactions to food or drugs, including iodine-containing antiseptics, pose the least concern. It has recently been demonstrated that allergic contact dermatitis caused by iodine-containing topical antiseptics is not a risk factor for ICCA hypersensitivity [23, 24]. In particular, in a domestic study, application test with iodine-containing antiseptics in patients with history of contact allergy showed positive result, and skin tests (application test, prick test, intracutaneous test) with various ICCAs yielded negative results. Following that, all patients in this group underwent various contrast-enhanced X-ray examinations with no adverse reactions [24].

There are no special recommendations for patients with a history of extensive skin manifestations and systemic DH syndromes caused by various drugs for the prevention of ICCA reactions proven by evidence-based studies. According to empirical evidence, these patients usually tolerate ICCA well. The same is true for patients who have food allergies. In real-life clinical practice, however, if food allergy is manifested by recurrent urticaria and/or AE, premedication with oral GCS and antihistamines is performed to reduce the risk of nonspecific histamine release from basophils under the influence of ICCA [3, 23].

If the patient is taking  $\beta$ -blockers, the risk of bronchospasm and anaphylaxis increases with the introduction of ICCA, and ACE inhibitors can be triggers for development of AE. As a result, if contrast-enhanced X-ray examination is performed routinely, the supervising doctor should also consider drug cofactors, and, accordingly, consider the issue of replacing  $\beta$ -blockers and ACEIs with alternative drugs in advance.

## Prevention of drug-induced bradykinin angioedema

With AE caused by ACE inhibitors, all drugs of this group should be avoided; lowering the dose does not result in significant improvement, despite the non-immunological mechanism of development. It is necessary to inform the patient that AE symptoms may recur for some time after ACEI withdrawal. If any other ACE inhibitor is prescribed after the AE manifestations have disappeared, then the disease usually returns, and the afflictions become more severe.

Recommendations for the substitution of ACE inhibitors with other drugs in patients with cardiovascular pathology are pertinent. Although ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARBs) have many common cardioprotective effects, the mechanism by which AE develops as a result of ARB use is unknown. Data on AE incidence with ARB treatment is rather contradictory [25]. For example, in a large study involving 467,313 patients who started ARB treatment, 288 cases of

AE (or 0.006%) were registered, but the frequency of this adverse drug reaction was similar for  $\beta$ -blockers. In a meta-analysis of 19 studies, the overall incidence of AE with ARB treatment was not significantly different from placebo. There are current recommendations for patients with ACEI-induced AE who require ARB treatment in the absence of HAE or AAE types 1 and 2 signs. Treatment with these drugs is possible if patients are carefully monitored to assess possible adverse drug reactions. Another approach is to wait at least 4 weeks after discontinuing ACEI therapy before beginning ARB treatment. However, this is only acceptable if the patient can safely manage without drugs for a specified period of time or a replacement has been made with drugs of other groups. Taking into account possible contraindications,  $\beta$ -blockers, diuretics, calcium channel blockers, and other antihypertensive drugs can be considered [25].

Patients should avoid using ACEIs, ARBs, estrogens, and thrombolytic therapy with recombinant human tissue plasminogen activator (alteplase) to prevent drug-induced relapse of HAE, AAE, and idiopathic AE [7].

## CONCLUSION

Drug-induced urticaria and AE have various forms that differ in etiology and pathogenesis but are often clinically difficult to distinguish. A thorough history is helpful in determining the etiology of the condition, skin tests may be informative with IgE-mediated allergies, and DPT may be

informative in both immunological and non-immunological DH, if strictly indicated. To begin treatment, the “offender” drug must be removed and, if necessary, replaced with a drug that does not have cross-reactivity.

The most important preventive measures for recurrent episodes of urticaria and AE are to update the patient’s medical records with information about the patient’s DH, potential cross-reactivity, and recommendations for adequate replacement of the offending drug with another, safer one.

Adult patients and relatives/guardians of children with DH must be educated.

## 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.** 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. I.I. Vorzheva — search and analysis of literature on the topic of publication, writing the text of the article, examination of the presented patients; B.A. Chernyak — search and analysis of literature on the topic of publication, editing the text of the article, selection of illustrations.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients and their legal representatives for publication of all images within the manuscript in Russian Journal of Allergy.

## REFERENCES

- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420–437. doi: 10.1111/all.12350
- Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74(8):1457–1471. doi: 10.1111/all.13765
- Clinical guidelines. Allergology and clinical immunology. Ed. by R.M. Khaitov, N.I. Ilyina. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 352 p. (In Russ).
- Clinical guidelines. Urticaria. (In Russ). Available from: [https://raaci.ru/education/clinic\\_recomendations/470.html](https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/470.html). Accessed: 14.05.2022.
- Zuberbier T, Latiff A, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734–766. doi: 10.1111/all.15090
- Clinical guidelines. Hereditary angioedema. (In Russ). Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/267\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/267_1). Accessed: 14.05.2022.
- Maurer M, Magerl M. Differences and Similarities in the mechanisms and clinical expression of bradykinin-mediated vs. mast cell-mediated angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(1):40–49. doi: 10.1007/s12016-021-08841-w
- Muraro A, Lemanske RF, Castells M, et al. Precision medicine in allergic disease—food allergy, drug allergy, and anaphylaxis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*. 2017;72(7):1006–1021. doi: 10.1111/all.13132
- Valent P, Akin C, Nedoszytko B, et al. Diagnosis, classification and management of mast cell activation syndromes (MCAS) in the era of personalized medicine. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9030. doi: 10.3390/ijms21239030
- Pichler WJ. An approach to the patient with drug allergy. Available from: <https://www.uptodate.com>.
- Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68(10):1219–1232. doi: 10.1111/all.12260
- Bernstein JA, Cremonesi P, Hoffmann TK, Hollingsworth J. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. *Int J Emerg Med*. 2017;10(1):15. doi: 10.1186/s12245-017-0141-z
- Weisman DS, Arnouk N, Asghar MB, et al. ACE inhibitor angioedema: characterization and treatment versus non-ACE angioedema in acute hospitalized patients. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2020;10(1):16–18. doi: 10.1080/20009666.2020.1711641
- Gimenez-Arnau A, Maurer M, De La Cuadra J, Maibach H. Immediate contact skin reactions, an update of contact urticaria, contact urticaria syndrome and protein contact dermatitis — “a never ending story”. *Eur J Dermatol*. 2010;20(5):552–562. doi: 10.1684/ejd.2010.1049

15. Myasnikova TN, Romanova TS, Khludova LG, Latysheva TV. Diagnosis of drug allergy: a modern view of the problem. *Russian Medical Journal*. 2018;(8):28–32. (In Russ).
16. Vorzheva II, Chernyak BA. Modern concepts about drug hypersensitivity: a cycle of lectures for practicing physicians. Lecture 3. *Practical Allergology*. 2022;(1):52–64. (In Russ). doi: 10.46393/27129667\_2022\_1\_52
17. Beltrami L, Zanichelli A, Zingale L, et al. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema. *J Hypertens*. 2011;29(11):2273–2277. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834b4b9b
18. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs — an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68(7):702–712. doi: 10.1111/all.12142
19. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet*. 2019;393(10167):183–198. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32218-9
20. Chastain DB, Hutzley VJ, Parekh J, Alegro JV. Antimicrobial desensitization: a review of published protocols. *Pharmacy (Basel)*. 2019;7(3):112. doi: 10.3390/pharmacy7030112
21. Castells Guitart MC. Rapid drug desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy and monoclonal antibodies in the 21st century. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(2):72–79.
22. Akarsu A, Soyer O, Sekerel BE. Hypersensitivity reactions to biologicals: from bench to bedside. *Curr Treat Options Allergy*. 2020;7(1):71–83. doi: 10.1007/s40521-020-00242-2
23. Costantino MT, Romanini L, Gaeta F, et al. SIRM-SIAAIC consensus, an Italian document on management of patients at risk of hypersensitivity reactions to contrast media. *Clin Mol Allergy*. 2020;18:13. doi: 10.1186/s12948-020-00128-3
24. Lebedeva NV, Myasnikova TN, Latysheva TV. Features of delayed hypersensitivity reactions to iodinated contrast media diagnosis. Clinical Cases. *Russ J Allergy*. 2013;(3):35–40. (In Russ).
25. Guyer AC, Banerji A. ACE inhibitor-induced angioedema. Available from: <https://www.uptodate.com>.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Demoly P., Adkinson N.F., Brockow K., et al. International Consensus on drug allergy // *Allergy*. 2014. Vol. 69, N 4. P. 420–437. doi: 10.1111/all.12350
2. Pichler W.J. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 8. P. 1457–1471. doi: 10.1111/all.13765
3. Клинические рекомендации. Аллергология и клиническая иммунология / под ред. П.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 352 с.
4. Клинические рекомендации. Крапивница. Режим доступа: [https://raaci.ru/education/clinic\\_recomendations/470.html](https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/470.html). Дата обращения: 14.05.2022.
5. Zuberbier T., Latiff A., Abuzakouk M., et al. The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria // *Allergy*. 2022. Vol. 77, N 3. P. 734–766. doi: 10.1111/all.15090
6. Клинические рекомендации. Наследственный ангиоотёк. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/267\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/267_1). Дата обращения: 14.05.2022.
7. Maurer M., Magerl M. Differences and Similarities in the mechanisms and clinical expression of bradykinin-mediated vs. mast cell-mediated angioedema // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021. Vol. 61, N 1. P. 40–49. doi: 10.1007/s12016-021-08841-w
8. Muraro A., Lemanske R.F., Castells M., et al. Precision medicine in allergic disease—food allergy, drug allergy, and anaphylaxis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology // *Allergy*. 2017. Vol. 72, N 7. P. 1006–1021. doi: 10.1111/all.13132
9. Valent P., Akin C., Nedoszytko B., et al. Diagnosis, classification and management of mast cell activation syndromes (MCAS) in the era of personalized medicine // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 23. P. 1–14. doi: 10.3390/ijms21239030
10. Pichler W.J. An approach to the patient with drug allergy. Режим доступа: <https://www.uptodate.com>. Дата обращения: 14.05.2022.
11. Kowalski M.L., Asero R., Bavbek S., et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Allergy*. 2013. Vol. 68, N 10. P. 1219–1232. doi: 10.1111/all.12260
12. Bernstein J.A., Cremonesi P., Hoffmann T.K., Hollingsworth J. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management // *Int J Emerg Med*. 2017. Vol. 10, N 1. P. 1–11. doi: 10.1186/s12245-017-0141-z
13. Weisman D.S., Arnouk N., Asghar M.B., et al. ACE inhibitor angioedema: characterization and treatment versus non-ACE angioedema in acute hospitalized patients // *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 16–18. doi: 10.1080/20009666.2020.1711641
14. Gimenez-Arnau A., Maurer M., De La Cuadra J., Maibach H. Immediate contact skin reactions, an update of contact urticaria, contact urticaria syndrome and protein contact dermatitis — “a never ending story” // *Eur J Dermatol*. 2010. Vol. 20, N 5. P. 552–562. doi: 10.1684/ejd.2010.1049
15. Мясникова Т.Н., Романова Т.С., Хлудова Л.Г., Латышева Т.В. Диагностика лекарственной аллергии: современный взгляд на проблему // *Русский медицинский журнал*. 2018. № 8. С. 28–32.
16. Воржева И.И., Черняк Б.А. Современные представления о лекарственной гиперчувствительности: цикл лекций для практикующих врачей. Лекция 3 // *Практическая аллергология*. 2022. № 1. С. 52–64. doi: 10.46393/27129667\_2022\_1\_52
17. Beltrami L, Zanichelli A, Zingale L, et al. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema // *J Hypertens*. 2011. Vol. 29, N 11. P. 2273–2277. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834b4b9b
18. Brockow K., Garvey L.H., Aberer W., et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs — an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper // *Allergy*. 2013. Vol. 68, N 7. P. 702–712. doi: 10.1111/all.12142
19. Blumenthal K.G., Peter J.G., Trubiano J.A., Phillips E.J. Antibiotic allergy // *Lancet*. 2019. Vol. 393, N 10167. P. 183–198. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32218-9
20. Chastain D.B., Hutzley V.J., Parekh J., Alegro J.V. Antimicrobial desensitization: a review of published protocols // *Pharmacy (Basel)*. 2019. Vol. 7, N 3. P. 112. doi: 10.3390/pharmacy7030112

**21.** Castells Guitart M.C. Rapid drug desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy and monoclonal antibodies in the 21st century // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014. Vol. 24, N 2. P. 72–79.

**22.** Akarsu A., Soyer O., Sekerel B.E. Hypersensitivity reactions to biologicals: from bench to bedside // *Curr Treat Options Allergy*. 2020. Vol. 7, N 1. P. 71–83. doi: 10.1007/s40521-020-00242-2

**23.** Costantino M.T., Romanini L., Gaeta F., et al. SIRM-SIAAIC consensus, an Italian document on management of patients at risk

of hypersensitivity reactions to contrast media // *Clin Mol Allergy*. 2020. N 18. P. 1–10. doi: 10.1186/s12948-020-00128-3

**24.** Лебедева Н.В., Мясникова Т.Н., Латышева Т.В. Диагностика замедленных реакций гиперчувствительности на введение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств. Клинические случаи // *Российский аллергологический журнал*. 2013. № 3. С. 35–40.

**25.** Guyer A.C., Banerji A. ACE inhibitor-induced angioedema. Режим доступа: <https://www.uptodate.com>. Дата обращения: 14.05.2022.

## AUTHORS' INFO

\* **Irina I. Vorzheva**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; address: 100, m-n Yubileyny, 664079, Irkutsk, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9405-854X>; eLibrary SPIN: 4872-0998; e-mail: vorzheva.irina@gmail.com

**Boris A. Chernyak**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5902-6198>; eLibrary SPIN: 5928-2586; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

## ОБ АВТОРАХ

\* **Воржева Ирина Ивановна**, к.м.н., доцент; адрес: Россия, 664079, Иркутск, м-н Юбилейный, д. 100; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9405-854X>; eLibrary SPIN: 4872-0998; e-mail: vorzheva.irina@gmail.com

**Черняк Борис Анатольевич**, д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5902-6198>; eLibrary SPIN: 5928-2586; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1558>

## Соя: аллергенные свойства белков и IgE-перекрёстные реакции

В.Б. Гервазиева<sup>1</sup>, П.В. Самойликов<sup>1</sup>, Е.М. Зайцев<sup>1</sup>, А.С. Быков<sup>2</sup><sup>1</sup> Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

### АННОТАЦИЯ

Начиная с прошлого века в пищевой промышленности европейских стран активно стали использовать белки соевых бобов в качестве пищевых добавок, а также для производства продуктов питания со 100% заменой молочных и животных белков на соевые.

В России соя является относительно новой аграрной культурой, которую начали недавно применять для производства продуктов питания. Между тем известно, что некоторые белки соевых семян обладают выраженными аллергенными свойствами. Всемирная организация здравоохранения относит 8 белков сои (Gly m 1–Gly m 8) к аллергенам, способным вызвать клинически значимую IgE-обусловленную сенсibilизацию у больных аллергическими заболеваниями. При этом большая часть этих аллергенов за последние 15 лет включена в номенклатуру Всемирной организации здравоохранения. Кроме того, имеются научные данные о наличии других аллергенов соевых семян, которые способны связываться со специфическими IgE. Показано также, что некоторые аллергены сои обладают гомологией в аминокислотной последовательности и трёхмерным сходством с белками других растений и животных. В связи с этим актуальными становятся вопросы IgE-перекрёстной реактивности.

Таким образом, целью настоящего обзора является анализ и обобщение научных данных о химической структуре, свойствах, аллергенной активности белков сои и соевых бобов (семена сои), их перекрёстных реакциях с белками животного и растительного происхождения.

**Ключевые слова:** соя; аллергены; IgE-перекрёстные реакции; трансгенная соя.

### Как цитировать

Гервазиева В.Б., Самойликов П.В., Зайцев Е.М., Быков А.С. Соя: аллергенные свойства белков и IgE-перекрёстные реакции // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 3. С. 367–377. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1558>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1558>

## Soy: allergenic properties of proteins and IgE cross-reactions

Valentina B. Gervazieva<sup>1</sup>, Pavel V. Samoylikov<sup>1</sup>, Evgeny M. Zaitsev<sup>1</sup>, Anatoly S. Bykov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Since the last century, European countries began to actively use soybean seeds as food additives or for food production with 100% milk and animal proteins replaced with soy.

In Russia, soy is a relatively new agricultural crop, which recently began to be used in food production. Meanwhile, some proteins of soybeans have pronounced allergenic properties. The World Health Organization classified eight soy proteins (Gly m 1–Gly m 8) as allergens capable of causing clinically significant immunoglobulin (Ig)E-mediated sensitization in patients with allergic diseases. Moreover, most of these allergens were included in the World Health Organization nomenclature over the past 15 years. Additionally, the presence of other soybean allergens that can bind to sIgE has scientific evidence. Moreover, some soy allergens have homology in amino acid sequence and three-dimensional similarity to proteins of other plants and animals. Therefore, questions of IgE-cross-reactivity are becoming relevant.

Thus, this review aimed to analyze and summarize scientific data on the chemical structure, properties, and allergenic activity of soy and soybean proteins (soybean seeds) and their cross-reactions with proteins of animal and plant origin.

**Keywords:** soy, allergens; IgE cross-reactions; transgenic soy.

### To cite this article

Gervazieva VB, Samoylikov PV, Zaitsev EM, Bykov AS. Soy: allergenic properties of proteins and IgE cross-reactions. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(3):367–377. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1558>

## ВВЕДЕНИЕ

Соя — распространённое культурное растение семейства бобовых, широко возделываемое в Азии, Южной Европе, Северной и Южной Америке, Центральной и Южной Африке, а также в Австралии. В пищевой промышленности, как правило, используется соя вида *Glycine max* (лат., соя культурная). Она обладает рядом полезных свойств, которые сделали её популярной в аграрной промышленности. Белки, входящие в состав семян сои, являются наиболее полноценными по аминокислотному составу среди белков растительного происхождения и могут в определённой степени служить альтернативой животным белкам. В настоящее время увеличивается тенденция к производству продуктов питания со 100% заменой молочных и животных белков на соевые. Последние используются для сбалансированности белкового питания и входят в состав традиционных молочных, мясных и хлебобулочных изделий [1].

В последнее время накопилось достаточно данных, указывающих на распространённость пищевой аллергии к соевым белкам у лиц с atopическим генотипом. Соя входит в так называемую большую восьмёрку продуктов питания, вызывающих в 90% случаев аллергические реакции [2]. Раньше пищевая аллергия к сое была описана в основном у детей раннего возраста, перераставших её к 2 годам жизни при соблюдении элиминационной диеты [3]. В связи с широким распространением соевых продуктов значительно возросла частота выявления пищевой аллергии к соевым белкам у взрослых пациентов, о чём свидетельствует ряд публикаций последних лет [4, 5]. Кроме того, в работах некоторых авторов показано, что соевая пыль может способствовать развитию ингаляционной аллергии у взрослых и в ряде случаев приводить к смертельным исходам [6]. Имеются данные о прямой корреляции между аллергией к сое и к белкам других растений. Например, доказана перекрёстная реактивность аллергенных белков сои и пыльцы берёзы [7], что обуславливает особую

чувствительность людей, страдающих «берёзовым» полинозом, к продуктам, содержащим сою.

Целью настоящего обзора является анализ и обобщение научных данных о химической структуре, свойствах, аллергенной активности белков семян сои (соевых бобов), их перекрёстных реакциях с белками животного и растительного происхождения.

## АЛЛЕРГЕНЫ СОИ

К 2022 году в литературе описаны 15 аллергенных молекул сои, которые выполняют метаболические, накопительные, рецепторные и защитные функции в клетках растения. Аллергены сои принадлежат к разным суперсемействам белков: проламины, дефензины, профилины, купины, а также Bet v 1-подобные белки.

В номенклатуру аллергенов Международного союза иммунологических обществ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) вошли 8 белков сои *Glycine max* (Gly m 1–Gly m 8)<sup>1</sup> [8]. Общий список аллергенов, входящих в номенклатуру аллергенов WHO/IUIS, представлен в табл. 1.

Gly m 1 принадлежит к семейству белков nsLTP, который, в свою очередь, относится к суперсемейству белков проламинов. В эту группу входят растительные белки, при гидролизе которых выделяется значительное количество гетероциклической аминокислоты пролина. Пролламины содержатся в запасующих вакуолях семян сои, формируя белковые тела. Gly m 1 представляет собой N-терминальную область гидрофобного соевого белка, функция которого связана с переносом жиров (lipid transfer proteins, LTP). Трёхмерная структура Gly m 1 была изучена методом рентгеновской дифракции (зависимость интенсивности рассеянного излучения от угла рассеивания). Молекула Gly m 1 состоит из двух наборов антипараллельных спиралей, скрученных в один пучок.

<sup>1</sup> Allergen Nomenclature. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee. Режим доступа: <http://www.allergen.org>. Дата обращения: 15.02.2022.

**Таблица 1.** Аллергены сои в соответствии с номенклатурой WHO/IUIS [8]

**Table 1.** Soy allergens in accordance with WHO/IUIS Allergen Nomenclature Database [8]

Аллерген	Биохимическое название	Биологическая функция	Молекулярная масса, кДа
Gly m 1	Lipid transfer proteins, LTP	Перенос жиров	7–7,5
Gly m 2	Дефензины	Защита от патогенов	8
Gly m 3	Профилины	Формирование цитоскелета	14
Gly m 4	PR-10	Защита от патогенов	17
Gly m 5	7S глобулин	Запасный белок	63–65
Gly m 6	11S глобулин	Запасный белок	52–61
Gly m 7	Биотинилированный белок семян	Катализирует карбоксильную ферментную реакцию	76,2
Gly m 8	2S альбумин	Структурный белок	28

Такое строение обеспечивает молекуле пониженную гидрофобность и высокую проницаемость через слизистую оболочку дыхательных путей. Gly m 1 является главным аллергеном оболочки семян сои, сенсибилизация к которому приводит к респираторным проявлениям аллергии у atopических больных [9, 10].

Gly m 2 — второй аллерген оболочки семян сои, специфические IgE (sIgE) к которому были выявлены у atopических больных с приступами астмы. Этот аллерген относится к гидрофобным белкам с молекулярной массой 8 кДа [11]. В соответствии с номенклатурой аллергенов ВОЗ, Gly m 2 относится к суперсемейству белков дефензинов, низкомолекулярных катионных пептидов, обеспечивающих защитные механизмы растений против патогенов [8]. При исследовании роли гуморального иммунного ответа в патогенезе бронхиальной астмы эпидемического происхождения показано наличие высокого уровня и частоты выявления sIgE к Gly m 2 в отличие от больных с бронхиальной астмой неэпидемического происхождения. Кроме того, в сыворотках таких больных выявляли повышенное содержание sIgG4 той же специфичности [12].

Gly m 3 — аллерген сои с молекулярной массой 14 кДа. Он относится к суперсемейству белков профилинов и представляет собой актинсвязывающий белок, входящий в состав цитоскелета. В исследовании, проведенном H.P. Rihs с соавт. [13], были выявлены sIgE к Gly m 3 в сыворотках 9 (69%) из 13 atopических больных с пищевыми проявлениями аллергии. Была показана также перекрёстная реактивность этих антител с sIgE к профилинам пыльцы берёзы Bet v 2.

Gly m 4 представляет собой PR-10 белок с молекулярной массой 17 кДа. Он кодируется одним из стрессорных генов, связанных с голоданием (starvation associated message 22, SAM22). У atopических больных Gly m 4 вызывает, как правило, оральные симптомы аллергической реакции. Это связано со структурной гомологией белка PR-10 сои Gly m 4 с белком PR-10 пыльцы берёзы Bet v 1. По данным, приведённым T.J. Kleine и соавт. [14], у 17 из 20 больных с оральным синдромом и анафилаксией, возникшими в связи с приёмом диетического соевого порошка, обнаружены sIgE как к SAM22, так и к Bet v 1. В другом исследовании показано, что сыворотки 78,6% больных с аллергией к пыльце берёзы (были выявлены sIgE к Bet v 1) содержали sIgE к Gly m 4 [7].

Gly m 5 и Gly m 6 принадлежат к суперсемейству белков купинов. Белки этой группы характеризуются общим консервативным центральным доменом, обозначенным в англоязычной литературе как  $\beta$ -barrel structural core domain (cupra — это латинский термин, обозначающий ствол, бочку). Этот домен может быть как одинарным, так и двойным [15]. В суперсемейство купинов входят белки хранения семян — 7S и 11S глобулины, известные также как семейство белков вицилинов и семейство белков леуцинов соответственно. К этим семействам относятся аллергены сои Gly m 5 (7S глобулин, вицилины) и Gly m 6

(11S глобулин, леуцины). В проведённом исследовании в европейской популяции было показано, что у детей и взрослых, страдающих аллергией на сою, в 43% случаев определялись sIgE к Gly m 5 и в 36% — sIgE к Gly m 6. При этом с утяжелением аллергического заболевания увеличивается частота выявления sIgE к этим аллергенам. У 86% больных анафилаксией определялись sIgE к Gly m 5 и Gly m 6 и только у 33% больных с менее тяжёлыми субъективными симптомами была показана сенсибилизация к этим аллергенам [16]. В японской популяции Gly m 5 и Gly m 6 также были ответственны за тяжёлые аллергические реакции у atopических больных [17].

Gly m 7 — биотинилированный белок семян с молекулярной массой 76,2 кДа [8]. В клетках растений он выполняет функцию катализатора карбоксильных ферментных реакций. По данным, описанным в статье J.J. Riascos с соавт. [18], Gly m 7 может представлять новый класс биологически активных аллергенов сои, обладающих структурной устойчивостью, позволяющей противостоять многим процессам производства пищевых продуктов. Из 23 сывороток atopических больных, сенсибилизированных соей, было выявлено 12 сывороток (52%) с высоким уровнем sIgE к Gly m 7.

Gly m 8 относится к семейству белков 2S-альбуминов, который так же, как и Gly m 1, принадлежит суперсемейству белков проламинов. В работе M. Ebisawa с соавт. [19] у 17 из 19 детей с аллергией на сою были выявлены повышенные уровни sIgE к Gly m 2S. Остальные 2 сыворотки содержали повышенный уровень sIgE к Gly m 5 и Gly m 6, при этом авторы статьи рассматривали Gly m 2S как маркер тяжести аллергической реакции на сою.

Имеются данные, что помимо описанных выше 8 белков сои (Gly m 1–Gly m 8) существуют и другие аллергены сои, которые могут связываться с sIgE в сыворотках atopических больных (табл. 2).

Gly m Bd28K — белок с молекулярной массой 28 кДа, относится к белковой фракции 7S глобулинов (семейство белков вицилинов). В семенах сои он был выделен из вакуолей хранения белка, где выполняет функцию сигнального белка Gm28K [20].

Gly m Bd30k/P34 принадлежит к суперсемейству папаиновых протеаз и может принимать участие в защите от бактерий рода *Pseudomonas*. В работе T. Ogawa и соавт. [21] показано, что этот белок также относится к белковой фракции 7S глобулинов. Методом иммуноблота в сыворотках 20% больных с atopическим дерматитом были выявлены sIgE к белковой фракции с молекулярной массой 30 кДа.

Gly m 39kD/P39 — белок с молекулярной массой 39 кДа. P39 был впервые выделен из соевого лецитина (сложный эфир глицерофосфорной кислоты). Биологическая функция этого белка на данный момент неизвестна. С помощью рекомбинантных методов исследования были показаны IgE-связывающие эпитопы в разных частях полипептида P39 [22]. Методом иммуноблота были выявлены sIgE к белковой фракции лецитина сои с молекулярной массой 39 кДа [23].

**Таблица 2.** Аллергены сои не входящие в номенклатуру WHO/IUIS

**Table 2.** Soy allergens not included in the WHO/IUIS Allergen Nomenclature Database

Аллерген	Биохимическое название	Биологическая функция	Молекулярная масса, кДа
Gly m Bd28K	7S глобулин	Сигнальный белок	28
Gly m Bd30k/P34	7S глобулин	Защита от патогенов	30
Gly m 39kD/P39	Отсутствует	Не выявлена	39
Gly m 50kD	Отсутствует	Не выявлена	50
Gly m TI	Отсутствует	Регуляция протеолитической активности	20
Gly m CPI	Отсутствует	Регуляция протеолитической активности	25
Gly m Agglutinin	Лектин	Не выявлена	30,9

Gly m 50kD содержится в оболочке семян сои. Молекулярная масса составляет 50 кДа. Биологическая функция неизвестна. В работе R.M. Codina и соавт. [24] при проведении иммуноблота была показана полоса связывания sIgE с белком оболочки семян сои на уровне 50 кДа. Повышенный уровень sIgE к Gly m 50kD был показан только у 12 из 29 больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, проживающих в Аргентине.

Gly m TI — белок-ингибитор сериновой протеазы. Биологическая функция данного белка заключается в регуляции активности протеолитических процессов и предотвращении преждевременного распада резервных белков в процессе роста растения. Попадая в желудочно-кишечный тракт человека, Gly m TI снижает каталитическую активность трипсина и химотрипсина, поэтому этот белок сои обозначается также как ингибитор трипсина. В исследовании X. Vaur и соавт. [25] сообщается, что Gly m TI обладает аллергенной активностью. Были выявлены sIgE к Gly m TI у 86% больных с респираторной аллергией к сое.

Gly m CPI — белок-ингибитор цистеиновой протеазы с молекулярной массой 25 кДа впервые был идентифицирован в работе R. Batista и соавт. [26]. Методами иммуноблота с сыворотками 5 пациентов с сенсibilизацией к сое и масс-спектрометрии соевых пептидов был найден новый аллерген, который в растении выполняет функцию ингибитора цистеиновой протеазы.

Gly m Agglutinin относится к белкам лектинам [27]. Они обладают способностью связывать остатки углеводов на поверхности клеток и вызывать их агглютинацию. Молекулярная масса данного белка составляет 30,9 кДа.

## ПЕРЕКРЁСТНЫЕ РЕАКЦИИ АЛЛЕРГЕНОВ СОИ

В зависимости от структуры и биологической функции аллергены сои входят в состав пяти разных суперсемейств белков. Каждое из этих суперсемейств характеризуется консервативными трёхмерными структурами,

что приводит к многочисленным перекрёстным реакциям между паналлергенами растений. Однако наличие клинически значимых перекрёстных реакций показано только между аллергенами с высокой гомологией в аминокислотной последовательности.

На данный момент только для трёх суперсемейств сои (профилины, Bet v 1-подобные белки и купины) показано наличие перекрёстных реакций.

**Суперсемейство белков профилинов.** Профилин представляет собой мономерный актинсвязывающий белок с молекулярной массой 12–15 кДа. Он присутствует во всех эукариотических клетках, входит в состав цитоскелета, участвует в движении клетки и передаче сигналов [28]. Идентичность аминокислотной последовательности профилинов в разных эукариотических клетках, даже среди дальних таксономических видов, составляет не менее 75%. В связи с высокой гомологией перекрёстная реактивность между профилинами наиболее распространена и затрагивает практически все виды растений. Таким образом, профилин можно рассматривать как истинный паналлерген [29]. У сои изучен только один аллерген Gly m 3, который принадлежит к белкам профилинам.

Примерно 50% больных пищевой аллергией сенсibilизированы к профилину [30]. Клинические проявления пищевой аллергии, вызванной профилинами, в большинстве случаев связаны с синдромом оральной аллергии, хотя в последнее время были зарегистрированы и случаи системных аллергических реакций. У пациентов с пищевой аллергией при оральной провокации очищенным профилином появлялись тяжёлые аллергические реакции [31].

Профилин может выступать и как ингаляционный аллерген. У 10–60% больных с аллергией на пыльцу растений выявляли sIgE к профилину [29]. При этом распространённость сенсibilизации к этому белку увеличивается, поскольку всё больше пациентов с аллергией показывают IgE-гиперчувствительность к широкому спектру таксономически дальних растений [32]. В большинстве

**Таблица 3.** Сходство в аминокислотной последовательности между Gly m 4 и другими аллергенами растений, %**Table 3.** Similarity in amino acid sequence between Gly m 4 and other plant allergens, %

Аллерген	Берёза Bet v 1	Яблоко Mal d 1	Вишня Pru av 1	Киви Act d 8	Сельдерей Api g 1	Арахис Ara h 8	Фундук Cor a 1.04	Дуб Que a 1
Соя Gly m 4	48	53	54	44	38	70	57	50

случаев первичная сенсibilизация происходит к пыльце берёзы, амброзии и полыни в зависимости от географических различий [33].

**Суперсемейство Bet v 1-подобных белков.** Среди всех аллергенов сои к этой группе белков относится только Gly m 4. Гомологи данного белка экспрессируются в эукариотических клетках широкого спектра видов растений. Степень идентичности аминокислотной последовательности между Gly m 4 и других аллергенов некоторых растений представлена в табл. 3. Минимальное сходство (38%) было найдено с аллергеном Api g 1 (сельдерей), максимальное (70%) — с Ara h 8 (арахис) [2].

Клинические проявления аллергии на Bet v 1-подобные белки у больных с атопией, как правило, связаны с синдромом оральной аллергии, которые в большинстве случаев возникают в течение нескольких минут, а иногда сразу после употребления сырых растительных продуктов. Симптомы Bet v 1-перекрёстной реактивности могут проявляться с различной степенью тяжести в зависимости от степени гомологии перекрёстно реагирующих аллергенов. В некоторых случаях аллергические реакции могут иметь системный характер, например, может развиваться анафилактический шок: такие тяжёлые проявления аллергических реакций были показаны у больных с slgE к Gly m 4 [14].

**Суперсемейство белков купин.** К этому суперсемейству относят белки хранения семян 7S (семейство вицилинов) и 11S глобулины (семейство легуминов).

Соевый аллерген Gly m 5, принадлежащий семейству вицилинов, имеет структурное сходство с вицилинами других растений. A. Varre с колл. [34] построили модели вицилинподобных аллергенов из арахиса (Ara h 1), грецкого ореха (Jug r 2), фундука (Cor a 11) и ореха кешью (Ana o 1), используя рентгеновские снимки соевых бобов Gly m 5, чтобы проиллюстрировать их структурное сходство. Кроме того, они показали наличие slgE-перекрёстной реактивности между этими аллергенами семейства вицилинов. Перекрёстная реактивность 7S глобулинов была также показана в исследовании S. Kroghsbo с колл. [35] на крысах. Животных сенсibilизировали внутрибрюшинно без адьюванта очищенными глобулинами 7S из арахиса (Ara h 1), лесного ореха (Cor a 11), гороха (Pis s 1) и сои (Gly m 5). После сенсibilизации были получены очень похожие титры slgG и slgE к этим четырём гомологичным 7S белкам. Помимо Gly m 5, Ara h 1, Cor a 11, Pis s 1 и Ana o 1 были найдены аллергены семейства вицилинов чечевицы (Len c 1) [36]

и кунжута (Ses i 3) [37]. Было также показано, что Gly m 5 имеет гомологичную структуру с белками других семейств. Методом секвенирования были идентифицированы и охарактеризованы четыре пептида  $\alpha$ -казеина молока Bos d 9 и три пептида Gly m 5 сои с общими эпитопами, способными связывать slgE [38].

Ещё один представитель суперсемейства купин — соевый белок Gly m 6 (11S глобулин) — принадлежит к семейству белков легуминов. К этому семейству также относится аллерген арахиса Ara h 3 [39], кешью (Ana o 2) [40], грецкого ореха (Jug r 4) [41], кунжута (Ses i 7) [42] и лесного ореха (Cor a 9) [43]. A. Varre с колл. [44] в другом исследовании картировали линейные slgE-эпитопы, идентифицированные в Ara h 3, Jug r 4, Cor a 9 и Ana o 2, на трёхмерных моделях этих аллергенов, построенных путём моделирования гомологии с использованием структуры 10D5 Gly m 6 в качестве шаблона. Авторы показали, что эти поверхностные slgE-эпитопы демонстрируют некоторое структурное сходство, что объясняет наблюдаемую slgE перекрёстную реактивность между этими аллергенами.

Наличие сходной аминокислотной последовательности в IgE-эпитопах аллергенах разных растений может служить провокационным фактором при развитии аллергии. У взрослых IgE-перекрёстные реакции обусловлены главным образом гомологией аллергенов сои Gly m 3 и Gly m 4 и аллергенов пыльцы берёзы Bet v 2 и Bet v 1 соответственно. В этой связи пациенты с поллинозом, вызванным пыльцой берёзы, представляют собой группу риска развития аллергических реакций при использовании продуктов, содержащих соевые белки [45]. Стимуляция пыльцевыми аллергенами больных поллинозом происходит в весенний сезон пыления пыльцы, тогда как постоянное употребление пациентами в пищевом рационе мясных и кондитерских изделий, содержащих соевые белки, осуществляется в течение всего года [46].

Таким образом, перекрёстно реагирующие белки сои могут обеспечить субпороговую сенсibilизацию больных аллергическими заболеваниями и внести свой вклад в утяжеление течения воспалительного процесса.

Подводя итог представленных выше данных, следует отметить, что аллергические реакции могут возникать как на необработанную сою [10, 11], так и на сою, входящую в состав термически обработанных продуктов питания. Клинические проявления аллергических реакций у лиц с сенсibilизацией к соевым белкам могут быть разделены на 3 группы и зависят от степени обработки сои и способа её поступления в организм.

1. Аллергические реакции, связанные с употреблением в пищу термически обработанных продуктов питания, содержащих сою [47]. Как правило, они возникают у детей раннего возраста с желудочно-кишечной сенсibilизацией к аллергенам сои Gly m 5, Gly m 6 и Gly m 8.
2. Оральные симптомы аллергии, связанные с перекрёстными реакциями между PR-10 белками пыльцы берёзы (Bet v 1 — главный аллерген берёзы) и соевым белком Gly m 4. Такие клинические проявления возникают при употреблении продуктов питания с низкой степенью обработки сои (порошковый соевый белок, соевые напитки). В литературе описаны случаи тяжёлого синдрома оральной аллергии с развитием анафилактических реакций [14]. Перекрёстные реакции между PR-10 белками берёзы и сои характерны в северном полушарии с высокой экспозицией пыльцы берёзы [27].
3. Последняя группа аллергических реакций связана с респираторными проявлениями. Имеются данные о вспышках ингаляционной аллергии на соевую пыль у работников портов и местных жителей во время разгрузки необработанных соевых бобов [10, 11]. Это связано с IgE-опосредованной сенсibilизацией к аллергенам оболочки соевого боба (Gly m 1 и Gly m 2).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая, что в семенах сои количество жизненно важных для человека веществ значительно превосходит их содержание в большинстве зерновых и масличных культур, а также тысячелетнюю традицию народов зарубежных стран по использованию сои, можно с уверенностью сказать, что соя — полезная аграрная культура, которую следует широко использовать в пищевой промышленности, но только целенаправленно, научно обоснованно, с учётом особенностей химического состава семян.

Необходимы дополнительные расширенные научно-лабораторные исследования, чтобы чётко установить, какие

компоненты соевого зерна после термической обработки или других технологических приёмов не потеряли свои аллергенные свойства и способны нанести вред здоровью человека. Кроме того, важным аспектом является разработка рекомендаций для потребителей соевой продукции разных возрастов при различных заболеваниях.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведением поисково-аналитической работы и 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: [В.Б. Гервазиева] — выбор темы и концепции обзорной статьи, сбор и анализ литературных источников, редактирование текста статьи; П.В. Самойликов, Е.М. Зайцев, А.С. Быков — сбор и анализ литературных данных, редактирование, подготовка и написание текста статьи.

## 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.** 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. [V.B. Gervazieva] — selection of the topic and concept of the review article, collection and analysis of literary sources, editing the text of the article; P.V. Samoylikov, E.M. Zaitsev, A.S. Bykov — collection and analysis of literature data, as well as editing, preparation and writing of the text of the article.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jędrusek-Golińska A., Zielińska-Dawidziak M., Zielińska P., et al. Analysis of risk and consumers' awareness regarding the gluten content in meat products on the example of frankfurter type sausages // *Quality Assurance Safety Crops Foods*. 2019. Vol. 11, N 6. P. 529–537. doi: 10.3920/QAS2018.1401
2. Kleine-Tebbe J., Beyer K., Ebisawa M. EAACI molecular allergology user's guide // *Pediatric Allergy Immunology*. 2016. Vol. 27, N S23. P. 225–234. doi: 10.1111/pai.12563
3. Radlović N., Leković Z., Radlović V., et al. Food allergy in children // *Srp Arh Celok Lek*. 2016. Vol. 144, N 1-2. P. 99–103. doi: 10.2298/sarh1602099r
4. Wang H.Y., Li Y., Li J.J., et al. Serological investigation of IgG and IgE antibodies against food antigens in patients with

inflammatory bowel disease // *World J Clin Cases*. 2019. Vol. 7, N 16. P. 2189–2203. doi: 10.12998/wjcc.v7.i16.2189

5. Ramadan S., Marsh J., El-Sherbeny G.A., et al. Purification of soybean cupins and comparison of IgE binding with peanut allergens in a population of allergic subjects // *Food Chem Toxicol*. 2021. N 147. P. 111866. doi: 10.1016/j.fct.2020.111866

6. Sampson H.A., Mendelson L., Rosen J.P. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents // *N Engl J Med*. 1992. Vol. 327, N 6. P. 380–384. doi: 10.1056/NEJM199208063270603

7. Hao G.D., Zheng Y.W., Wang Z.X., et al. High correlation of specific IgE sensitization between birch pollen, soy and apple allergens indicates pollen-food allergy syndrome among birch pollen allergic

- patients in northern China // *J Zhejiang Univ Sci B*. 2016. Vol. 17, N 5. P. 399–404. doi: 10.1631/jzus.B1500279
8. Radauer C., Nandy A., Ferreira F., et al. Update of the WHO/IUIS Allergen Nomenclature Database based on analysis of allergen sequences // *Allergy*. 2014. Vol. 69, N 4. P. 413–419. doi: 10.1111/all.12348
9. Gonzalez R., Varela J., Carreira J., Polo F. Primary structure of the major inhalant allergen from soybean hulls, Gly m 1: soybean hydrophobic protein and soybean hull allergy // *Lancet*. 1995. N 346. P. 48–49.
10. Rodrigo M.J., Morell F., Helm R.M., et al. Identification and partial characterization of the soybean-dust allergens involved in the Barcelona asthma epidemic // *J Allergy Clin Immunol*. 1990. Vol. 85, N 4. P. 778–784. doi: 10.1016/0091-6749(90)90198-d
11. Codina R., Lockey R.F., Fernández C.E., Rama R. Identification of the soybean hull allergens responsible for the Barcelona asthma outbreaks // *Int Arch Allergy Immunol*. 1999. Vol. 119, N 1. P. 69–71. doi: 10.1159/000024178
12. Codina R.M., Calderón E., Lockey R.F., et al. Specific immunoglobulins to soybean hull allergens in soybean asthma // *Chest*. 1997. Vol. 111, N 1. P. 75–80. doi: 10.1378/chest.111.1.75
13. Rihs H.P., Chen Z., Ruëff F., et al. IgE binding of the recombinant allergen soybean profiling (rGly m 3) is mediated by conformational epitopes // *J Allergy Clin Immunol*. 1999. Vol. 104, N 6. P. 1293–1301. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70027-8
14. Kleine-Tebbe J., Vogel L., Crowell D.N., et al. Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1 related PR 10 protein in soybean, SAM22 // *J Allergy Clin Immunol*. 2002. Vol. 110, N 5. P. 797–804. doi: 10.1067/mai.2002.128946
15. Dunwell J.M. Cupins: a new superfamily of functionally diverse proteins that include germins and plant storage proteins // *Biotechnol Gen Engineering Rev*. 1998. Vol. 15, N 1. P. 1–32. doi: 10.1080/02648725.1998.10647950
16. Holzhauser T., Wackermann O., Ballmer-Weber B.K., et al. Soybean (*Glycine max*) allergy in Europe: Gly m 5 (b-conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. Vol. 123, N 2. P. 452–458. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.034
17. Ito K., Sjölander S., Sato S., et al. IgE to Gly m 5 and Gly m 6 is associated with severe allergic reactions to soybean in Japanese children // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 128, N 3. P. 673–675. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.025
18. Riascos J.J., Weissinger S.M., Weissinger A.K., et al. The seed biotinylated protein of soybean (*Glycine max*): a boiling-resistant new allergen (Gly m 7) with the capacity to induce IgE-Mediated Allergic Responses // *J Agric Food Chem*. 2016. Vol. 64, N 19. P. 3890–3900. doi: 10.1021/acs.jafc.5b05873
19. Ebisawa M., Brostedt P., Sjölander S., et al. Gly m 2S albumin is a major allergen with a high diagnostic value in soybean-allergic children // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 132, N 4. P. 976–978. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.025
20. Yumioka-Ito H., Misaki R., Yokoro M., et al. Cloning of a cDNA Encoding the Gly m Bd 28K Precursor and Its Vacuole Transport in Tobacco BY2 Suspension-Cultured Cells // *J Nutr Sci Vitaminol*. 2014. Vol. 60, N 2. P. 129–139. doi: 10.3177/jnsv.60.129
21. Ogawa T., Bando N., Tsuji H., et al. Investigation of the IgE-binding proteins in soybeans by immunoblotting with the sera of the soybean-sensitive patients with atopic dermatitis // *J Nutr Sci Vitaminol*. 1991. Vol. 37, N 6. P. 555–565. doi: 10.3177/jnsv.37.555
22. Xiang P., Baird L.M., Jung R., et al. P39, a novel soybean protein allergen, belongs to a plant-specific protein family and is present in protein storage vacuoles // *J Agric Food Chem*. 2008. Vol. 56, N 6. P. 2266–2272. doi: 10.1021/jf073292x
23. Gu X., Beardslee T., Zeece M., et al. Identification of IgE-binding proteins in soy lecithin // *Int Arch Allergy Immunol*. 2001. Vol. 126, N 3. P. 218–225. doi: 10.1159/000049517
24. Codina R., Arduzzo L., Lockey R.F., et al. Identification of the soybean hull allergens involved in sensitization to soybean dust in a rural population from Argentina and N-terminal sequence of a major 50 KD allergen // *Clin Exp Allergy*. 2002. Vol. 32, N 7. P. 1059–1063. doi: 10.1046/j.1365-2222.2002.01411.x
25. Baur X., Pau M., Czuppon A., Fruhmann G. Characterization of soybean allergens causing sensitization of occupationally exposed bakers // *Allergy*. 1996. Vol. 51, N 5. P. 326–330. doi: 10.1111/j.1398-9995.1996.tb04617.x
26. Batista R., Martins I., Jenó P., et al. A proteomic study to identify soya allergens — the human response to transgenic versus non-transgenic soya samples // *Int Arch Allergy Immunol*. 2007. Vol. 144, N 1. P. 29–38. doi: 10.1159/000102611
27. Kleine-Tebbe J., Beyer K., Ebisawa M. Soy allergy. EAACI molecular allergology user's guide. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2016. P. 225–234.
28. Radauer C., Bublin M., Wagner S., et al. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions // *J Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 121, N 4. P. 847–852. doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.025
29. Valenta R., Duchene M., Ebner C., et al. Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens // *J Exp Med*. 1992. Vol. 175, N 2. P. 377–385. doi: 10.1084/jem.175.2.377
30. Tatham A.S., Shewry P.R. Allergens to wheat and related cereals // *Clin Exp Allergy*. 2008. Vol. 38, N 11. P. 1712–1726. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03101.x
31. Alvarado M.I., Jimeno L., De La Torre, et al. Profilin as a severe food allergen in allergic patients overexposed to grass pollen // *Allergy*. 2014. Vol. 69, N 12. P. 1610–1616. doi: 10.1111/all.12509
32. Mari A. Multiple pollen sensitization: a molecular approach to the diagnosis // *Int Arch Allergy Immunol*. 2001. Vol. 125, N 1. P. 57–65. doi: 10.1159/000053797
33. Pablos I., Wildner S., Asam C., et al. Pollen allergens for molecular diagnosis // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016. Vol. 16, N 4. P. 31. doi: 10.1007/s11882-016-0603-z
34. Barre A., Sordet C., Culerrier R., et al. Vicilin allergens of peanut and tree nuts (walnut, hazelnut and cashew nut) share structurally related IgE-binding epitopes // *Mol Immunol*. 2008. Vol. 45, N 5. P. 1231–1240. doi: 10.1016/j.molimm.2007.09.014
35. Kroghsbo S., Bogh K.L., Rigby N.M., et al. Sensitization with 7S globulins from peanut, hazelnut, soy or pea induces IgE with different biological activities which are modified by soy tolerance // *Int Arch Allergy Immunol*. 2011. Vol. 155, N 3. P. 212–224. doi: 10.1159/000321200
36. López-Torrejón G., Salcedo G., Martín-Esteban M., et al. Len c 1, a major allergen and vicilin from lentil seeds: protein isolation and cDNA cloning // *J Allergy Clin Immunol*. 2003. Vol. 112, N 6. P. 1208–1215. doi: 10.1016/j.jaci.2003.08.035
37. Beyer K., Bardina L., Grishina G., Sampson H.A. Identification of sesame seed allergens by 2-dimensional proteomics and Edman sequencing: seed storage proteins as common food allergens //

J Allergy Clin Immunol. 2002. Vol. 110, N 1. P. 154–159. doi: 10.1067/mai.2002.125487

**38.** Candreva A.M., Ferrer-Navarro M., Quiroga A., et al. Identification of cross reactive B cell epitopes between Bos d 9.0101 (*Bos Taurus*) and Gly m 5.0101 (*Glycine max*) by epitope mapping MALDI-TOF MS // *Proteomics*. 2017. Vol. 17, N 15–16. doi: 10.1002/pmic.201700069

**39.** Beardslee T.A., Zeece M.G., Sarath G., Markwell J.P. Soybean glycinin G1 acidic chain shares IgE epitopes with peanut allergen Ara h 3 // *Int Arch Allergy Immunol*. 2000. Vol. 123, N 4. P. 299–307. doi: 10.1159/000053642

**40.** Wang F., Robotham J.M., Teuber S.S., et al. Ana o 2, a major cashew (*Anacardium occidentale* L.) nut allergen of the legumin family // *Int Arch Allergy Immunol*. 2003. Vol. 132, N 1. P. 27–39. doi: 10.1159/000073262

**41.** Wallowitz M., Peterson W.R., Uratsu S., et al. Jug r 4, a legumin group food allergen from walnut (*Juglans regia* Cv. Chandler) // *J Agric Food Chem*. 2006. Vol. 54, N 21. P. 8369–8375. doi: 10.1021/jf061329s

**42.** Beyer K., Grishina G., Bardina L., Sampson H.A. Identification of 2 new sesame seed allergens: Ses i 6 and

Ses i 7 // *J Allergy Clin Immunol*. 2007. Vol. 119, N 6. P. 1554–1556. doi: 10.1016/j.jaci.2007.03.041

**43.** Beyer K., Grishina G., Bardina L., et al. Identification of an 11S globulin as a major hazelnut food allergen in hazelnut-induced systemic reactions // *J Allergy Clin Immunol*. 2002. Vol. 110, N 3. P. 517–523. doi: 10.1067/mai.2002.127434

**44.** Barre A., Jacquet G., Sordet C., et al. Homology modelling and conformational analysis of IgE-binding epitopes of Ara h 3 and other legumin allergens with a cupin fold from tree nuts // *Mol Immunol*. 2007. Vol. 44, N 12. P. 3243–3255. doi: 10.1016/j.molimm.2007.01.023

**45.** Гервасиева В.Б., Сверановская В.В. Пищевая аллергия и повышенная чувствительность к соевым белкам // *Медицинская иммунология*. 2005. Т. 7, № 1. С. 15–20. doi: 10.15789/1563-0625-2005-1-15-20

**46.** Skypala I.J. Food-Induced anaphylaxis: role of hidden allergens and cofactors // *Front Immunol*. 2019. N 10. P. 673. doi: 10.3389/fimmu.2019.00673

**47.** Rahaman T., Vasiljevic T., Ramchandran L. Effect of processing on conformational changes of food proteins related to allergenicity // *Trends Food Sci. Technol*. 2016. N 49. P. 24–34. doi: 10.1016/j.tifs.2016.01.001

## REFERENCES

**1.** Jędrusek-Golińska A, Zielińska-Dawidziak M, Zielińska P, et al. Analysis of risk and consumers' awareness regarding the gluten content in meat products on the example of frankfurter type sausages. *Quality Assurance Safety Crops Foods*. 2019;11(6):529–537. doi: 10.3920/QAS2018.1401

**2.** Kleine-Tebbe J, Beyer K, Ebisawa M. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(Suppl 23):225–234. doi: 10.1111/pai.12563

**3.** Radlović N, Leković Z, Radlović V, et al. Food allergy in children. *Srp Arh Celok Lek*. 2016;144(1-2):99–103. doi: 10.2298/sarh1602099r

**4.** Wang HY, Li Y, Li JJ, et al. Serological investigation of IgG and IgE antibodies against food antigens in patients with inflammatory bowel disease. *World J Clin Cases*. 2019;7(16):2189–2203. doi: 10.12998/wjcc.v7.i16.2189

**5.** Ramadan S, Marsh J, El-Sherbeny GA, et al. Purification of soybean cupins and comparison of IgE binding with peanut allergens in a population of allergic subjects. *Food Chem Toxicol*. 2021;147:111866. doi: 10.1016/j.fct.2020.111866

**6.** Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med*. 1992;327(6):380–384. doi: 10.1056/NEJM199208063270603

**7.** Hao GD, Zheng YW, Wang ZX, et al. High correlation of specific IgE sensitization between birch pollen, soy and apple allergens indicates pollen-food allergy syndrome among birch pollen allergic patients in northern China. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2016;17(5):399–404. doi: 10.1631/jzus.B1500279

**8.** Radauer C, Nandy A, Ferreira F, et al. Update of the WHO/IUIS Allergen Nomenclature Database based on analysis of allergen sequences. *Allergy*. 2014;69(4):413–419. doi: 10.1111/all.12348

**9.** Gonzalez R, Varela J, Carreira J, Polo F. Primary structure of the major inhalant allergen from soybean hulls, Gly m 1: soybean hydrophobic protein and soybean hull allergy. *Lancet*. 1995;346:48–49.

**10.** Rodrigo MJ, Morell F, Helm RM, et al. Identification and partial characterization of the soybean-dust allergens involved in the

Barcelona asthma epidemic. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85(4):778–784. doi: 10.1016/0091-6749(90)90198-d

**11.** Codina R, Lockey RF, Fernández CE, Rama R. Identification of the soybean hull allergens responsible for the Barcelona asthma outbreaks. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999;119(1):69–71. doi: 10.1159/000024178

**12.** Codina RM, Calderón E, Lockey RF, et al. Specific immunoglobulins to soybean hull allergens in soybean asthma. *Chest*. 1997;111(1):75–80. doi: 10.1378/chest.111.1.75

**13.** Rihs HP, Chen Z, Ruëff F, et al. IgE binding of the recombinant allergen soybean profiling (rGly m 3) is mediated by conformational epitopes. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(6):1293–1301. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70027-8

**14.** Kleine-Tebbe J, Vogel L, Crowell DN, et al. Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1 related PR 10 protein in soybean, SAM22. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(5):797–804. doi: 10.1067/mai.2002.128946

**15.** Dunwell JM. Cupins: a new superfamily of functionally diverse proteins that include germins and plant storage proteins. *Biotechnology Gen Engineering Rev*. 1998;15(1):1–32. doi: 10.1080/02648725.1998.10647950

**16.** Holzhauser T, Wackermann O, Ballmer-Weber BK, et al. Soybean (*Glycine max*) allergy in Europe: Gly m 5 (b-conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):452–458. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.034

**17.** Ito K, Sjölander S, Sato S, et al. IgE to Gly m 5 and Gly m 6 is associated with severe allergic reactions to soybean in Japanese children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):673–675. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.025

**18.** Riascos JJ, Weissinger SM, Weissinger AK, et al. The seed biotinylated protein of soybean (*Glycine max*): a boiling-resistant new allergen (Gly m 7) with the capacity to induce IgE-Mediated Allergic Responses. *J Agric Food Chem*. 2016;64(19):3890–3900. doi: 10.1021/acs.jafc.5b05873

19. Ebisawa M, Brostedt P, Sjölander S, et al. Gly m 2S albumin is a major allergen with a high diagnostic value in soybean-allergic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(4):976–978. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.025
20. Yumioka-Ito H, Misaki R, Yokoro M, et al. Cloning of a cDNA Encoding the Gly m Bd 28K Precursor and Its Vacuole Transport in Tobacco BY2 Suspension-Cultured Cells. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2014;60(2):129–139. doi: 10.3177/jnsv.60.129
21. Ogawa T, Bando N, Tsuji H, et al. Investigation of the IgE-binding proteins in soybeans by immunoblotting with the sera of the soybean-sensitive patients with atopic dermatitis. *J Nutr Sci Vitaminol.* 1991;37(6):555–565. doi: 10.3177/jnsv.37.555
22. Xiang P, Baird LM, Jung R, et al. P39, a novel soybean protein allergen, belongs to a plant-specific protein family and is present in protein storage vacuoles. *J Agric Food Chem.* 2008;56(6):2266–2272. doi: 10.1021/jf073292x
23. Gu X, Beardslee T, Zeece M, et al. Identification of IgE-binding proteins in soy lecithin. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001;126(3):218–225. doi: 10.1159/000049517
24. Codina R, Arduzzo L, Lockey RF, et al. Identification of the soybean hull allergens involved in sensitization to soybean dust in a rural population from Argentina and N-terminal sequence of a major 50 KD allergen. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(7):1059–1063. doi: 10.1046/j.1365-2222.2002.01411.x
25. Baur X, Pau M, Czuppon A, Fruhmann G. Characterization of soybean allergens causing sensitization of occupationally exposed bakers. *Allergy.* 1996;51(5):326–330. doi: 10.1111/j.1398-9995.1996.tb04617.x
26. Batista R, Martins I, Jenó P, et al. A proteomic study to identify soya allergens — the human response to transgenic versus non-transgenic soya samples. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;144(1):29–38. doi: 10.1159/000102611
27. Kleine-Tebbe J, Beyer K, Ebisawa M. Soy allergy. In: EAACI Molecular Allergology user's Guide. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2016. P. 225–234.
28. Radauer C, Bublin M, Wagner S, et al. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(4):847–852. doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.025
29. Valenta R, Duchene M, Ebner C, et al. Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens. *J Exp Med.* 1992;175(2):377–385. doi: 10.1084/jem.175.2.377
30. Tatham AS, Shewry PR. Allergens to wheat and related cereals. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(11):1712–1726. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03101.x
31. Alvarado MI, Jimeno L, De La Torre, et al. Profilin as a severe food allergen in allergic patients overexposed to grass pollen. *Allergy.* 2014;69(12):1610–1616. doi: 10.1111/all.12509
32. Mari A. Multiple pollen sensitization: a molecular approach to the diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001;125(1):57–65. doi: 10.1159/000053797
33. Pablos I, Wildner S, Asam C, et al. Pollen allergens for molecular diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(4):31. doi: 10.1007/s11882-016-0603-z
34. Barre A, Sordet C, Culerrier R, et al. Vicilin allergens of peanut and tree nuts (walnut, hazelnut and cashew nut) share structurally related IgE-binding epitopes. *Mol Immunol.* 2008;45(5):1231–1240. doi: 10.1016/j.molimm.2007.09.014
35. Kroghsbo S, Bogh KL, Rigby NM, et al. Sensitization with 7S globulins from peanut, hazelnut, soy or pea induces IgE with different biological activities which are modified by soy tolerance. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155(3):212–224. doi: 10.1159/000321200
36. López-Torrejón G, Salcedo G, Martín-Esteban M, et al. Len c 1, a major allergen and vicilin from lentil seeds: protein isolation and cDNA cloning. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(6):1208–1215. doi: 10.1016/j.jaci.2003.08.035
37. Beyer K, Bardina L, Grishina G, Sampson HA. Identification of sesame seed allergens by 2-dimensional proteomics and Edman sequencing: seed storage proteins as common food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(1):154–159. doi: 10.1067/mai.2002.125487
38. Candreva AM, Ferrer-Navarro M, Quiroga A, et al. Identification of cross-reactive B-cell epitopes between Bos d 9.0101 (Bos Taurus) and Gly m 5.0101 (Glycine max) by epitope mapping MALDI-TOF MS. *Proteomics.* 2017;17(15-16). doi: 10.1002/pmic.201700069
39. Beardslee TA, Zeece MG, Sarath G, Markwell JP. Soybean glycinin G1 acidic chain shares IgE epitopes with peanut allergen Ara h 3. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000;123(4):299–307. doi: 10.1159/000053642
40. Wang F, Robotham JM, Teuber SS, et al. Ana o 2, a major cashew (*Anacardium occidentale* L.) nut allergen of the legumin family. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003;132(1):27–39. doi: 10.1159/000073262
41. Wallowitz M, Peterson WR, Uratsu S, et al. Jug r 4, a legumin group food allergen from walnut (*Juglans regia* Cv. Chandler). *J Agric Food Chem.* 2006;54(21):8369–8375. doi: 10.1021/jf061329s
42. Beyer K, Grishina G, Bardina L, Sampson HA. Identification of 2 new sesame seed allergens: Ses i 6 and Ses i 7. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(6):1554–1556. doi: 10.1016/j.jaci.2007.03.041
43. Beyer K, Grishina G, Bardina L, et al. Identification of an 11S globulin as a major hazelnut food allergen in hazelnut-induced systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(3):517–523. doi: 10.1067/mai.2002.127434
44. Barre A, Jacquet G, Sordet C, et al. Homology modelling and conformational analysis of IgE-binding epitopes of Ara h 3 and other legumin allergens with a cupin fold from tree nuts. *Mol Immunol.* 2007;44(12):3243–3255. doi: 10.1016/j.molimm.2007.01.023
45. Gervazyeva VB, Sveranovskaya VV. Alimentary allergy and hypersensitivity to soya bean protein. *Med Immunol.* 2005;7(1):15–20. (In Russ). doi: 10.15789/1563-0625-2005-1-15-20
46. Skypala IJ. Food-Induced anaphylaxis: role of hidden allergens and cofactors. *Front Immunol.* 2019;10:673. doi: 10.3389/fimmu.2019.00673
47. Rahaman T, Vasiljevic T, Ramchandran L. Effect of processing on conformational changes of food proteins related to allergenicity. *Trends Food Sci. Technol.* 2016;49:24–34. doi: 10.1016/j.tifs.2016.01.001

## ОБ АВТОРАХ

**Гервазиева Валентина Борисовна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-8709>;  
eLibrary SPIN: 9868-9164; e-mail: vbger@mail.ru

\* **Самойликов Павел Владимирович**, к.м.н.;  
адрес: Россия, 105064, Москва, пер. Малый Казенный, д. 5а;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3580-3199>;  
eLibrary SPIN: 4294-2188; e-mail: samoilikov@mail.ru

**Зайцев Евгений Михайлович**, д.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4813-9074>;  
eLibrary SPIN: 5089-7661; e-mail: pertussis@yandex.ru

**Быков Анатолий Сергеевич**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8099-6201>;  
eLibrary SPIN: 3894-1190; e-mail: bykov\_a\_s@staff.sechenov.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**Valentina B. Gervazieva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-8709>;  
eLibrary SPIN: 9868-9164; e-mail: vbger@mail.ru

\* **Pavel V. Samoylikov**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
address: 5a, Malyi Kazennyi lane, Moscow, 105064, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3580-3199>;  
eLibrary SPIN: 4294-2188; e-mail: samoilikov@mail.ru

**Evgeny M. Zaitsev**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4813-9074>;  
eLibrary SPIN: 5089-7661; e-mail: pertussis@yandex.ru

**Anatoly S. Bykov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8099-6201>;  
eLibrary SPIN: 3894-1190; e-mail: bykov\_a\_s@staff.sechenov.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1551>

# Курение и респираторные аллергические заболевания

Е.А. Девяткова<sup>1</sup>, Н.В. Минаева<sup>1</sup>, М.В. Тарасова<sup>2</sup><sup>1</sup> Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация<sup>2</sup> Пермская краевая клиническая больница, Пермь, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

В обзоре представлен современный взгляд на проблему воздействия курения на аллергические заболевания дыхательных путей. Известно, что курение является значительным фактором риска бронхиальной астмы. В настоящее время представляет научный интерес изучение влияния курения на аллергический ринит и сенсибилизацию к аллергенам. Табачный дым оказывает воздействие на слизистые оболочки дыхательных путей, способствуя изменению структуры и нарушению функций, а при одновременном воздействии с аллергенами может усиливать активацию Th<sub>2</sub>-иммунного ответа, увеличивать выработку IgE, что, возможно, способствует развитию аллергических заболеваний.

В последние годы особенно популярным стало курение электронных сигарет. Компоненты аэрозоля электронных сигарет характеризуются раздражающими свойствами и ингаляционной токсичностью. Курение электронных сигарет, как и курение традиционных сигарет, может влиять на иммунитет слизистых оболочек дыхательных путей, включая функции эпителиальных клеток, макрофагов и нейтрофилов.

В статье представлены противоречивые данные о влиянии курения на сенсибилизацию к аллергенам. Табачный дым является известным триггером, и его воздействие повышает риск развития новых случаев бронхиальной астмы у пациентов с аллергическим ринитом. Влияние курения на развитие и течение аллергической патологии требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** курение; аллергические заболевания; аллергический ринит; бронхиальная астма; электронные сигареты.

## Как цитировать

Девяткова Е.А., Минаева Н.В., Тарасова М.В. Курение и респираторные аллергические заболевания // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 3. С. 378–387. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1551>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1551>

# Smoking and respiratory allergic diseases

Elizaveta A. Devyatkova<sup>1</sup>, Nataliia V. Minaeva<sup>1</sup>, Mariya V. Tarasova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

<sup>2</sup> Perm Regional Clinical Hospital, Perm, Russian Federation

## ABSTRACT

This review presents a modern view on the problem of the impact of smoking on allergic respiratory diseases. Smoking is known as a significant risk factor for asthma. Currently, studying the effect of smoking on allergic rhinitis and sensitization to allergens is of scientific interest. Tobacco smoke affects the mucous membranes of the respiratory tract, contributing to a change in structure and dysfunction, and it can increase the activation of the Th<sub>2</sub>-immune response and the production of IgE when simultaneously exposed to allergens, which may contribute to the development of allergic diseases.

In recent years, electronic cigarette smoking has become especially popular. The aerosol components of electronic cigarettes are characterized by irritant properties and inhalation toxicity. Smoking electronic cigarettes, like smoking traditional cigarettes, can affect the immunity of the respiratory mucosa, including the functions of epithelial cells, macrophages, and neutrophils.

This article presents conflicting data on the effect of smoking on allergen sensitization. Tobacco smoke is a known trigger, and its exposure increases the risk of developing new cases of asthma in patients with allergic rhinitis. However, the influence of smoking on the development and clinical course of allergic pathology requires further study.

**Keywords:** smoking; allergic diseases; allergic rhinitis; bronchial asthma; e-cigarettes.

## To cite this article

Devyatkova EA, Minaeva NV, Tarasova MV. Smoking and respiratory allergic diseases. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(3):378–387.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1551>

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время аллергия остаётся актуальной проблемой медицины. По данным Всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization, WAO), распространённость аллергических заболеваний среди всего населения составляет 10–40% [1]. В России распространённость аллергических заболеваний — от 20 до 35% в зависимости от региона [2].

Для здравоохранения актуальна проблема воздействия табака на болезни дыхательных путей. По данным эпидемиологических исследований, курение считается значительным фактором риска атопии и бронхиальной астмы [3], но результаты работ по изучению влияния курения на аллергический ринит достаточно противоречивы [4, 5]. Распространённость курения среди лиц, страдающих бронхиальной астмой, составляет 25–35% и соответствует распространённости курения в популяции [6].

В последние годы во всём мире среди молодёжи получило распространение использование электронных сигарет, что становится в дальнейшем для многих из них началом употребления табачной продукции. Наибольшая распространённость постоянного курения электронных сигарет была выявлена в возрасте 15–24 лет, в то время как взрослые старше 45 лет проявляли меньший интерес к электронным сигаретам. По результатам Глобального опроса взрослого населения о потреблении табака в Российской Федерации, распространённость курения табака значимо снизилась в период с 2009 по 2016 г. (таблица). Распространённость курения электронных сигарет в 2016 г. составила 3,5%, т.е. 4,2 млн курящих взрослых [7].

Электронные сигареты, также как и табачные изделия, доставляют никотин в организм человека. В ходе исследований выявлено, что электронные сигареты содержат в картриджах от 6 до 24 мг никотина, тогда как обычные — в среднем 0,1–1,8 мг на одну сигарету. По количеству никотина примерно 15 затяжек электронной сигареты эквивалентны выкуриванию одной обычной сигареты. Большинство жидкостей для электронных сигарет, даже те, которые помечены «без никотина», его содержат, и 60–70% никотина выделяется аэрозолем. Содержащийся в табачных изделиях алкалоид никотин вызывает

привыкание, а в чрезмерных количествах может приводить к смерти (0,5–1,0 мг на 1 кг массы тела человека) [8].

В настоящее время можно утверждать, что употребление электронных сигарет, как и других табачных изделий, может приводить к зависимости и в перспективе к заболеваниям дыхательных путей.

## ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ТАБАЧНОГО ДЫМА ТРАДИЦИОННЫХ СИГАРЕТ НА ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ

Курение традиционных сигарет играет значимую роль в патогенезе развития заболеваний респираторного тракта, так как органы дыхания являются основной мишенью воздействия табачного дыма. Многолетнее повреждающее воздействие продуктов табакокурения может привести к изменению структуры и стойким нарушениям функции и репаративных способностей слизистой оболочки вследствие ремоделирования [9]. А.Г. Чучалин [10] показал отрицательное влияние табакокурения на различные компоненты мукоцилиарного транспорта. Курение снижает частоту биения ресничек и способствует замедлению цилиарной регенерации слизистой оболочки дыхательных путей. В связи с этим длительное воздействие табачного дыма приводит к формированию мукоцилиарной дисфункции как в верхних, так и в нижних дыхательных путях.

Эпителиальные клетки дыхательных путей активируются табачным дымом и продуцируют воспалительные медиаторы, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), интерлейкин-1b (IL-1b), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и интерлейкин-8 (IL-8) [3]. Таким образом, воздействие табачного дыма на дыхательные пути способствует привлечению и активации воспалительных клеток. Среди курящих подростков, страдающих персистирующим аллергическим ринитом, было выявлено повышение количества эозинофилов в слизистой оболочке носа. У пациентов, подвергавшихся воздействию табачного сигаретного дыма, выявлено более высокое количество эозинофилов в слизистой носа в сравнении с аналогичным показателем у некурящих [5]. Кроме того, табачный дым активирует высвобождение

**Таблица.** Распространённость курения обычных и электронных сигарет среди взрослых (старше 15 лет) в Российской Федерации, 2009 и 2016 гг.

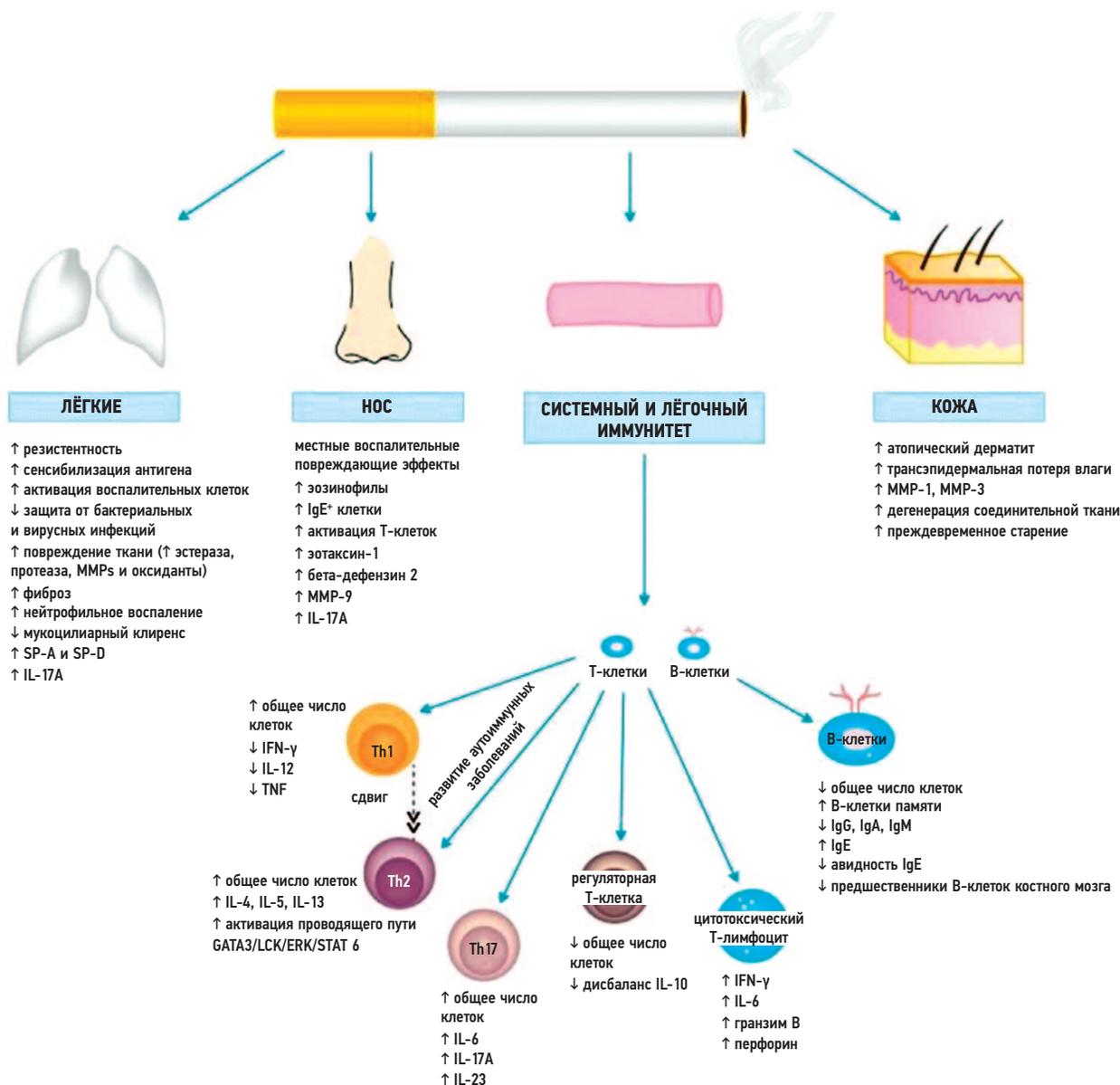
**Table.** Prevalence of traditional and electronic cigarette smoking among adults (over 15 years old) in the Russian Federation, 2009 and 2016

Показатель	2009	2016
Курение табака, %	39,1	30,3
Курение электронных сигарет, %	0	3,5
Признаки никотиновой зависимости высокой степени, %	59,0	64,0
Пытались бросить курить в течение последних 12 мес, %	32,1	34,7

из макрофагов воспалительных медиаторов (TNF-α, IL-1b, матриксных металлопротеиназ-2, -9, -12 и катепсинов K, L и S). Таким образом, табачный дым является мощным индуктором нейтрофильного воспаления. Воздействие табачного дыма вызывает синтез эпителиальными клетками дыхательных путей тимусного стромального лимфопоэтина (thymus stromal lymphopoietin, TSLP) — известного активатора дендритных клеток, тем самым активируя иммунный ответ Т-хелперных клеток 2-го типа (Th<sub>2</sub>-клетки). Следовательно, увеличение продукции TSLP является потенциальным механизмом, с помощью которого сигаретный дым может вызвать аллергическое воспаление в дыхательных путях. В моделях на мышах было показано, что кратковременное воздействие дыма усиливает опосредованный дендритными клетками транспорт аллергенов клещей домашней пыли в лимфатические узлы

и генерирует локальный ответ Th<sub>высиг</sub>-клеток. Воздействие табачного дыма увеличивает количество В-клеток в дыхательных путях и снижает количество В-клеток памяти в периферической крови, подавляет секрецию иммуноглобулинов (Ig) классов А, G и М, но может увеличивать выработку IgE (рисунок), что, возможно, способствует развитию аллергических заболеваний [3].

Сигаретный дым содержит большое количество свободных радикалов, которые, проникнув в дыхательные пути, нарушают баланс в системе окислители-антиоксиданты, формируя окислительный стресс. Окислительный стресс приводит к иммунным нарушениям, нарушению сократительной функции гладкой мускулатуры бронхов, изменению функции β-адренорецепторов, усилению выработки бронхиального секрета, что имеет большое значение в патогенезе бронхиальной астмы [11].



**Рис.** Местный и системный иммунный ответ при воздействии сигаретного дыма приводит к воспалению и развитию аллергии [3].

**Fig.** Cigarette smoke exposure-associated alternations in local and systemic immunity promoting inflammation and allergy development [3].

## ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ АЭРОЗОЛЯ ЭЛЕКТРОННЫХ СИГАРЕТ НА ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ

Электронные сигареты являются портативными устройствами, которые генерируют аэрозоль, нагревая жидкость для электронных сигарет. Состав аэрозоля определяется температурой и веществами, содержащимися в нагретой жидкости. В жидкости для электронных сигарет содержатся растительный глицерин, пропиленгликоль, никотин в различных концентрациях, ароматизаторы и другие не-никотиновые соединения. В процессе нагрева жидкости в результате пиролиза из глицерина и пропиленгликоля образуются формальдегид, ацетальдегид и акролеин [8, 12]. Карбонильные соединения обладают ингаляционной токсичностью и раздражающими свойствами [8].

В устройствах электронных сигарет последнего поколения можно увеличить температуру нагрева и, следовательно, изменить состав аэрозоля, повысив в 2,5 раза содержание никотина и других веществ [8, 12, 13]. По данным Y. Yao и соавт. (2015) [14], выявлено влияние реактивных карбониллов, в том числе формальдегида, ацетальдегида, и акролеина на патогенез бронхиальной астмы.

Установлено, что идентифицированные химические вещества для электронных сигарет нарушают барьерную функцию эпителиальных клеток дыхательных путей. Воздействие аэрозоля, содержащего никотин, подавляет мукоцилиарный клиренс. Воздействие альдегидов вызывает изменение эпителиального ответа, гиперсекрецию слизи, активацию и дегрануляцию нейтрофилов и индукцию апоптоза нейтрофилов [8, 13]. Компоненты аэрозоля усиливают окислительные и воспалительные реакции в клетках и тканях лёгких, а на клетки бронхиального эпителия действуют токсически и снижают противовирусный ответ [8].

Компоненты жидкости электронных сигарет могут изменять функцию макрофагов и модулировать высвобождение цитокинов. Высвобождение IL-8 из макрофагов увеличивается после воздействия ароматизированного и неароматизированного конденсата [15]. Основная функция макрофагов снижается после воздействия электронных сигарет *in vitro* и *in vivo*. Кроме того, оксидантный дисбаланс способствует нарушению фагоцитарной функции. Установлено, что при курении электронных сигарет увеличивается количество реактивного кислорода и высвобождение протеазы, изменяется поверхность маркерной экспрессии и происходит дисрегуляция гомеостаза липидов в макрофагах [15, 16].

У пользователей электронных сигарет значительно повышены по сравнению с некурящими маркеры активации нейтрофилов в индуцированной мокроте и бронхоальвеолярной лаважной жидкости [13]. Повышенное количество нейтрофилов в дыхательных путях связано с усилением обструкции дыхательных путей, более тяжёлой астмой и её обострениями. Нейтрофилы также

способствуют ремоделированию дыхательных путей и гиперчувствительности за счёт секреции сериновых протеаз, таких как матриксная металлопротеиназа-9 и нейтрофильная эластаза [16].

Текущие исследования ясно демонстрируют, что электронные сигареты могут влиять на иммунитет слизистых оболочек дыхательных путей, включая функции эпителиальных клеток, макрофагов и нейтрофилов.

## ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА СЕНСИБИЛИЗАЦИЮ К АЛЛЕРГЕНАМ

Табачный дым является известным триггером бронхиальной астмы, однако опубликованные исследования сообщают, что у обследованных пациентов, подвергавшихся воздействию табачного дыма, сенсibilизация к табаку выявлялась чаще, чем клинические проявления [17].

Данные о воздействии курения на сенсibilизацию к аллергенам противоречивы. Несколько исследований [18, 19] показали, что у курильщиков реже определялись положительные кожные прик-тесты или выявлялись IgE к аллергенам. В исследовании с участием 2714 детей и подростков установлено, что активное и пассивное курение увеличивало риск ринита, но снижало риск сенсibilизации к аллергенам [19]. Авторы обычно связывают это с результатом иммуносупрессивного механизма курения. Эти данные противоречат итогам эпидемиологических исследований, в которых курение расценивают как фактор риска атопии и астмы [3].

По данным других исследований [20, 21], воздействие табачного дыма увеличивало сенсibilизацию к аллергенам при аллергическом рините у пациентов. По данным W. Feleszko и соавт. [20], выявлено значительное увеличение показателей общего IgE и IgE к аллергенам, а также развитие положительных кожных прик-тестов у пациентов. Воздействие окружающего табачного дыма в течение всей жизни также увеличивает риск сенсibilизации [22]. В небольшом пилотном исследовании у пользователей электронных сигарет по сравнению с некурящими наблюдалось увеличение содержания IgE в плазме [23].

С другой стороны, по мнению С.Е. Сiaccio и соавт. [24], отсутствует связь курения и сенсibilизации к аллергенам. По оценке совместного воздействия табачного дыма и комнатных аллергенов у детей не установлено значимого влияния табака на сенсibilизацию к аллергенам.

Распространённость ринита при воздействии табачного дыма может не зависеть от аллергической сенсibilизации. По данным поперечного исследования в Швеции, включавшего 18 087 человек, выявлена более высокая распространённость аллергического ринита у некурящих по сравнению с курящими, однако с положительной историей курения была связана более высокая распространённость хронического синусита [25].

Наиболее интересным наблюдением было отсутствие значимого эффекта от аллергенспецифической иммунотерапии у пациентов с курением в анамнезе. Это наблюдение согласуется с некоторыми предыдущими исследованиями [26]. Тем не менее влияние курения на развитие аллергии требует дальнейшего изучения.

## ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Аллергический ринит — хроническое заболевание верхних дыхательных путей — является наиболее распространённой аллергопатологией [27]. Сложные механизмы воздействия табачного дыма могут по-разному влиять на развитие аллергических заболеваний. Исследование T. Songnu и соавт. [28] показало, что воздействие табачного дыма способствует обострению аллергического ринита у пациентов. В исследовании A.I. Maesano и соавт. [29] приняли участие почти 15 000 европейских подростков, была описана статистически значимая связь между активным курением и наличием аллергического риноконъюнктивита, в том числе с тяжёлыми симптомами. Кроме того, в проспективном исследовании с участием 81 ребёнка с аллергическим ринитом была установлена тенденция к увеличению заложенности носа по визуальной аналоговой шкале у субъектов, подвергшихся пассивному курению [30]. Было обнаружено, что воздействие пассивного курения в прошлом является существенным фактором риска развития аллергического ринита [31].

Однако появляется всё больше доказательств, подтверждающих связь между курением табака и хроническим неаллергическим риносинуситом [32]. Когортное исследование, проведённое в Швеции с участием 27 879 человек, показало, что курение связано с более высокой распространённостью хронического неаллергического ринита и меньшей распространённостью аллергического ринита. Это наблюдение было подтверждено только у участников мужского пола [33]. Кроме того, исследование P.J. Bousquet и соавт. [4] на 1444 пациентах, включающее 20,8% курильщиков и 10,9% бывших курильщиков, показало, что курение не влияет на аллергический ринит. Не выявлено значительных различий в подгруппах по степени выраженности назальных симптомов и результатам оценки качества жизни при риноконъюнктивите.

Так как аллергический ринит и бронхиальная астма часто являются коморбидными заболеваниями, необходимо оценивать курение в качестве дополнительного фактора риска развития астмы у пациентов с аллергическим ринитом, не страдающих астмой. В многочисленных исследованиях подтверждено, что курение сигарет является важным независимым фактором риска развития новых случаев астмы у взрослых с аллергическим ринитом [34, 35]. В то же время обнаружено, что курение

значительно повышает риск заболеваемости астмой у пациентов с аллергическим ринитом, но при этом не ухудшает симптомы аллергического ринита [36].

Выявлена положительная связь между текущим использованием электронных сигарет и бронхиальной астмой. Эти результаты согласуются с предыдущими перекрёстными исследованиями, которые показали связь между использованием электронных сигарет и респираторными симптомами как у подростков, так и у взрослых [37–42]. Самый высокий рост распространённости симптомов астмы наблюдался среди лиц, одновременно употребляющих горючие вещества, сигареты и электронные сигареты, что согласуется с предыдущими исследованиями [40]. По данным J.E. Bayly и соавт. [43], воздействие аэрозоля электронных сигарет было связано с обострениями бронхиальной астмы среди молодёжи с астмой. A.S. Larras и соавт. [44] наблюдали бронхоконстрикцию в сочетании со снижением фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) после выкуривания электронной сигареты как у здоровых курильщиков, так и у людей с бронхиальной астмой лёгкого течения, но пациенты с астмой дольше восстанавливались после этих воздействий. Тем не менее M. Boulay и соавт. [45] обнаружили, что курение электронных сигарет не имеет острого влияния на дыхательную функцию как у больных бронхиальной астмой, так и у здоровых людей.

Несмотря на то, что аллергический ринит — распространённое заболевание дыхательных путей, нет однозначных данных о влиянии курения и мотивации к отказу от курения у пациентов с аллергическим ринитом. Будущие исследования должны учитывать частоту выкуривания сигарет в день, продолжительность периода, в течение которого курильщик подвергается курению, а также концентрацию котинина в крови и моче, так как котинин является метаболитом никотина и может обнаруживаться в биологических жидкостях у курящих [46].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время необходимо проведение целенаправленной работы по повышению мотивации сознательного отказа от курения. Курение электронных сигарет — небезопасная альтернатива курению табачных изделий. Курение является дополнительным фактором риска развития бронхиальной астмы, особенно у пациентов с аллергическим ринитом.

Влияние курения на аллергическое воспаление, сенсибилизацию к аллергенам, формирование клинических симптомов и эффективность терапии аллергического ринита требует дальнейшего изучения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведением поисково-аналитической работы и 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: Е.А. Девяткова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи, одобрение финальной версии статьи; Н.В. Минаева — разработка концепции статьи, обзор литературы, анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи, одобрение финальной версии статьи; М.В. Тарасова — обзор литературы, анализ литературных источников, редактирование статьи, одобрение финальной версии статьи.

## 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.** 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. E.A. Devyatkova — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article, approval of the final version of the article; N.V. Minaeva — development of the concept of the article, literature review, analysis of literary sources, writing and editing the article, approval of the final version of the article; M.V. Tarasova — literature review, analysis of literature sources, editing of the article, approval of the final version of the article.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Allergy Statistics and Facts. Allergy Information. Allergy UK. Режим доступа: <https://www.allergyuk.org/information-and-advice/statistics>. Дата обращения: 19.01.2022.
- Польнер С.А. Федеральные клинические рекомендации: Аллергический ринит // Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14, № 2. С. 47–54.
- Strzelak A., Ratajczak A., Adamiec A., Feleszko W. Tobacco smoke induces and alters immune responses in the lung triggering inflammation, allergy, asthma and other lung diseases: a mechanistic review // *Int J Environmental Res Public Health*. 2018. Vol. 15, N 5. P. 1033. doi: 10.3390/ijerph15051033
- Bousquet P.J., Crozet C., Klossek J.M., et al. Effect of smoking on symptoms of allergic rhinitis // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009. Vol. 103, N 3. P. 195–200. doi: 10.1016/s1081-1206(10)60181-0
- Montaño-Velázquez B.B., Flores-Rojas E.B., García-Vázquez F.J., et al. Effect of cigarette smoke on counts of immunoreactive cells to eotaxin-1 and eosinophils on the nasal mucosa in young patients with perennial allergic rhinitis // *Br J Otorhinolaryngol*. 2017. Vol. 83, N 4. P. 420–425. doi: 10.1016/j.bjorl.2016.04.011
- Ненашева Н.М. Бронхиальная астма и курение // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. 2013. № 1. С. 4–14.
- Салагай О.О., Антонов Н.С., Сахарова Г.М. Электронные системы доставки никотина и нагревания табака (электронные сигареты): обзор литературы // *Наркология*. 2019. Т. 18, № 9. С. 77–100. doi: 10.25557/1682-8313.2019.09.77-100
- Thirión-Romero I., Pérez-Padilla R., Zabert G., et al. Respiratory impact of electronic cigarettes and “low-risk” tobacco // *Rev Invest Clin*. 2019. Vol. 71, N 1. P. 17–27. doi: 10.24875/ric.18002616
- Гилицанов Е.А., Невзорова В.А. Функциональный статус верхних дыхательных путей у лиц с длительным стажем курения // *Вестник оториноларингологии*. 2013. Т. 78, № 5. С. 51–53.
- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N., et al. Chronic Respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // *Int J COPD*. 2014. Vol. 9. P. 963–974. (In Russ). doi: 10.2147/COPD.S67283
- Краснова Ю.Н. Влияние табачного дыма на органы дыхания // *Сибирский медицинский журнал*. 2015. Т. 137, № 6. С. 11–16.
- Chun L.F., Moazed F., Calfee C.S., et al. Pulmonary toxicity of e-cigarettes // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2017. Vol. 313, N 2. P. 193–206. doi: 10.1152/ajplung.00071.2017
- Reidel B., Radicioni G., Clapp P.W., et al. E-cigarette use causes a unique innate immune response in the lung, involving increased neutrophilic activation and altered mucin secretion // *Am J Res Critical Care Med*. 2018. Vol. 197, N 4. P. 492–501. doi: 10.1164/rccm.201708-1590oc
- Yao Y., Liang W., Zhu L., et al. Relationship between the concentration of formaldehyde in the air and asthma in children: a meta-analysis // *Int J Clin Experimental Med*. 2015. Vol. 8, N 6. P. 8358–8362.
- Scott A., Lugg S.T., Aldridge K., et al. Pro-inflammatory effects of e-cigarette vapour condensate on human alveolar macrophages // *Thorax*. 2018. Vol. 73, N 12. P. 1161–1169. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-211663
- Hickman E., Jaspers I. Current e-cigarette research in the context of asthma // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020. Vol. 20, N 10. P. 62. doi: 10.1007/s11882-020-00952-2
- Harper D., Cox R., Summers D., et al. Tobacco hypersensitivity and environmental tobacco smoke exposure in a pediatric population // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001. Vol. 86, N 1. P. 59–61. doi: 10.1016/s1081-1206(10)62357-5
- Yao T.C., Chang S.W., Chang W.C., et al. Exposure to tobacco smoke and childhood rhinitis: a population-based study // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7, N 1. P. 42836. doi: 10.1038/srep42836
- Shargorodsky J., Garcia-Esquinas E., Navas-Acien A., Lin S.Y. Allergic sensitization, rhinitis, and tobacco smoke exposure in U.S. children and adolescents // *Int Forum o Allergy Rhinol*. 2015. Vol. 5, N 6. P. 471–476. doi: 10.1002/alr.21444
- Feleszko W., Ruszczynski M., Jaworska J., et al. Environmental tobacco smoke exposure and risk of allergic sensitization in children: a systematic review and meta-analysis // *Arch Dis Childhood*. 2014. Vol. 99, N 11. P. 985–992. doi: 10.1136/archdischild-2013-305444

21. Khazaei H.A., Khazaei B., Dashtizadeh G.A., Mohammadi M. Cigarette smoking and skin prick test in patients with allergic rhinitis // *Int J High Risk Behaviors Addiction*. 2015. Vol. 4, N 3. P. e23483. doi: 10.5812/ijhrba.23483v2
22. Gaffin J. Postnatal environmental tobacco smoke exposure is associated with objective markers atopy in preschool aged children // *Evidence Based Med*. 2015. Vol. 20, N 6. P. 219. doi: 10.1136/ebmed-2014-110134
23. Jackson M., Singh K.P., Lamb T., et al. Flavor preference and systemic immunoglobulin responses in E-cigarette users and Waterpipe and tobacco smokers: a pilot study // *Int J Environmental Res Public Health*. 2020. Vol. 17, N 2. P. 640. doi: 10.3390/ijerph17020640
24. Ciaccio C.E., DiDonna A.C., Kennedy K., et al. Association of tobacco smoke exposure and atopic sensitization // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013. Vol. 111, N 5. P. 387–390. doi: 10.1016/j.anai.2013.07.023
25. Eriksson J., Ekerljung L., Pullerits T., et al. Prevalence of chronic nasal symptoms in West Sweden: risk factors and relation to self-reported allergic rhinitis and lower respiratory symptoms // *Int Arch Allergy Immunol*. 2011. Vol. 154, N 2. P. 155–163. doi: 10.1159/000320230
26. Romantowski J., Specjalski K., Jakub L., et al. Smoking history is negatively associated with allergen specific immunotherapy efficacy: a retrospective analysis // *Adv Dermatol Allergol*. 2019. Vol. 36, N 6. P. 673–676. doi: 10.5114/ada.2018.80654
27. Domínguez A., Valero A.L., Mulla J. Comparative analysis of allergic rhinitis in children and adults // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013. Vol. 13, N 2. P. 142–151. doi: 10.1007/s11882-012-0331-y
28. Songnuy T., Scholand S.J., Panprayoon S. Effects of tobacco smoke on aeroallergen sensitization and clinical severity among university students and staff with allergic rhinitis // *J Environmental Public Health*. 2020. Vol. 2020. P. 1692930. doi: 10.1155/2020/1692930
29. Maesano A.I., Orszyszczyn M.P., Raheison C., et al. Increased prevalence of asthma and allied diseases among active adolescent tobacco smokers after controlling for passive smoking exposure. A cause for concern? // *Clin Exp Allergy*. 2004. Vol. 34, N 7. P. 1017–1023. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.02002.x
30. De S., Fenton J.E., Jones A.S., Clarke R.W. Passive smoking, allergic rhinitis and nasal obstruction in children // *J Laryngol Otolaryngol*. 2005. Vol. 119, N 12. P. 955–957. doi: 10.1258/002221505775010896
31. Lin S.Y., Reh D.D., Clipp S., et al. Allergic rhinitis and secondhand tobacco smoke: a population-based study // *Am J Rhinol Allergy*. 2011. Vol. 25, N 2. P. 66–71. doi: 10.2500/ajra.2011.25.3580
32. Tamashiro E., Cohen N., Palmer J., Lima W. Effect of cigarette smoking on the respiratory epithelium and its role in the pathogenesis of chronic sinusitis // *Br J Otorhinolaryngol*. 2009. Vol. 75, N 6. P. 903–907. doi: 10.1016/s1808-8694(15)30557-7
33. Eriksson J., Ekerljung L., Sundblad B.M., et al. Cigarette smoking is associated with high prevalence of chronic rhinitis and low prevalence of allergic rhinitis in men // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 68, N 3. P. 347–354. doi: 10.1111/all.12095
34. Eguluz-Gracia I., Mathioudakis A.G., Bartel S., et al. The need for clean air: the way air pollution and climate change affect allergic rhinitis and asthma // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 75, N 9. P. 2170–2184. doi: 10.1111/all.14177
35. Bédard A., Sofiev M., Arnavielhe S., et al. Interactions between air pollution and pollen season for rhinitis using mobile technology: a MASK-POLLAR study // *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 8, N 3. P. 1063–1073. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.022
36. Çelebi Sözen Z., Çiftçi F., Soyüğit Ş., et al. Smoking attitudes of the patients with allergic rhinitis: a comparison with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Are there differences when only upper airways are involved? // *Tuberk Toraks*. 2018. Vol. 66, N 1. P. 43–51. doi: 10.5578/tt.66524
37. Schweitzer R.J., Wills T.A., Tam E., et al. E-cigarette use and asthma in a multiethnic sample of adolescents // *Prev Med*. 2017. Vol. 105. P. 226–231. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.09.023
38. Wang M.P., Ho S.Y., Leung L.T., Lam T.H. Electronic cigarette use and respiratory symptoms in Chinese adolescents in Hong Kong // *JAMA Pediatrics*. 2016. Vol. 170, N 1. P. 89–91. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3024
39. McConnell R., Barrington-Trimis J.L., Wang K., et al. Electronic cigarette use and respiratory symptoms in adolescents // *Am J Res Critical Care Med*. 2017. Vol. 195, N 8. P. 1043–1049. doi: 10.1164/rccm.201604-0804oc
40. Li D., Sundar I.K., McIntosh S., et al. Association of smoking and electronic cigarette use with wheezing and related respiratory symptoms in adults: cross-sectional results from the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) study, wave 2 // *Tobacco Control*. 2020. Vol. 29, N 2. P. 140–147. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054694
41. Wills T.A., Pagano I., Williams R.J., Tam E.K. E-cigarette use and respiratory disorder in an adult sample // *Drug Alcohol Dependence*. 2019. Vol. 194. P. 363–370. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.10.004
42. Bhatta D.N., Glantz S.A. Association of e-cigarette use with respiratory disease among adults: a longitudinal analysis // *Am J Prev Med*. 2020. Vol. 58, N 2. P. 182–190. doi: 10.1016/j.amepre.2019.07.028
43. Bayly J.E., Bernat D., Porter L., Choi K. Secondhand exposure to aerosols from electronic nicotine delivery systems and asthma exacerbations among youth with asthma // *Chest*. 2019. Vol. 155, N 1. P. 88–93. doi: 10.1016/j.chest.2018.10.005
44. Lappas A.S., Tzortzi A.S., Konstantinidi E.M., et al. Short-term respiratory effects of cigarettes in healthy individuals and smokers with asthma // *Respirology*. 2018. Vol. 23, N 3. P. 291–297. doi: 10.1111/resp.13180
45. Boulay M., Henry C., Bossé Y., et al. Acute effects of nicotine-free and flavour-free electronic cigarette use on lung functions in healthy and asthmatic individuals // *Respiratory Res*. 2017. Vol. 18, N 1. P. 33. doi: 10.1186/s12931-017-0518-9
46. Yang H.J. Impact of perinatal environmental tobacco smoke on the development of childhood allergic diseases // *Kor J Pediatrics*. 2016. Vol. 59, N 8. P. 319–327. doi: 10.3345/kjp.2016.59.8.319

## REFERENCES

1. Allergy Statistics and Facts. Allergy Information. Allergy UK. Available from: <https://www.allergyuk.org/information-and-advice/statistics>. Accessed: 19.01.2022.
2. Polner SA. Federal clinical guidelines: Allergic rhinitis. *Russ Allergol J*. 2017;14(2):47–54. (In Russ).
3. Strzelak A, Ratajczak A, Adamiec A, Feleszko W. Tobacco smoke induces and alters immune responses in the lung triggering inflammation, allergy, asthma and other lung diseases: a mechanistic review. *Int J Environmental Res Public Health*. 2018;15(5):1033. doi: 10.3390/ijerph15051033
4. Bousquet PJ, Cropet C, Klossek JM, et al. Effect of smoking on symptoms of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103(3):195–200. doi: 10.1016/s1081-1206(10)60181-0
5. Montañó-Velázquez BB, Flores-Rojas EB, García-Vázquez FJ, et al. Effect of cigarette smoke on counts of immunoreactive cells to eotaxin-1 and eosinophils on the nasal mucosa in young patients with perennial allergic rhinitis. *Br J Otorhinolaryngol*. 2017;83(4):420–425. doi: 10.1016/j.bjorl.2016.04.011
6. Nenasheva NM. Bronchial asthma and smoking. *Effective Pharmacotherapy. Pulmonol Otorhinolaryngol*. 2013;(1):4–14. (In Russ).
7. Salagay OO, Antonov NS, Sakharova GM. Electronic nicotine delivery and tobacco heating systems (electronic cigarettes): a review of the literature. *Narcology*. 2019;18(9):77–100. (In Russ). doi: 10.25557/1682-8313.2019.09.77-100
8. Thiri6n-Romero I, P6rez-Padilla R, Zabert G, et al. Respiratory impact of electronic cigarettes and “low-risk” tobacco. *Rev Invest Clin*. 2019;71(1):17–27. doi: 10.24875/ric.18002616
9. Gilifanov EA, Nevzorova VA. Functional status of the upper respiratory tract in persons with a long history of smoking. *Bulletin Otorhinolaryngol*. 2013;78(5):51–53. (In Russ).
10. Chuchalin AG, Khaltayev N, Antonov N, et al. Chronic Respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD*. 2014;(9):963–974. (In Russ). doi: 10.2147/COPD.S67283
11. Krasnova YN. The effect of tobacco smoke on the respiratory system. *Sib Med J*. 2015;137(6):11–16. (In Russ).
12. Chun LF, Moazed F, Calfee CS, et al. Pulmonary toxicity of e-cigarettes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2017;313(2):193–206. doi: 10.1152/ajplung.00071.2017
13. Reidel B, Radicioni G, Clapp PW, et al. E-cigarette use causes a unique innate immune response in the lung, involving increased neutrophilic activation and altered mucin secretion. *Am J Res Critical Care Med*. 2018;197(4):492–501. doi: 10.1164/rccm.201708-1590oc
14. Yao Y, Liang W, Zhu L, et al. Relationship between the concentration of formaldehyde in the air and asthma in children: a meta-analysis. *Int J Clin Experimental Med*. 2015;8(6):8358–8362.
15. Scott A, Lugg ST, Aldridge K, et al. Pro-inflammatory effects of e-cigarette vapour condensate on human alveolar macrophages. *Thorax*. 2018;73(12):1161–1169. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-211663
16. Hickman E, Jaspers I. Current e-cigarette research in the context of asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(10):62. doi: 10.1007/s11882-020-00952-2
17. Harper D, Cox R, Summers D, et al. Tobacco hypersensitivity and environmental tobacco smoke exposure in a pediatric population. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86(1):59–61. doi: 10.1016/s1081-1206(10)62357-5
18. Yao TC, Chang SW, Chang WC, et al. Exposure to tobacco smoke and childhood rhinitis: a population-based study. *Sci Rep*. 2017;7(1):42836. doi: 10.1038/srep42836
19. Shargorodsky J, Garcia-Esquinas E, Navas-Acien A, Lin SY. Allergic sensitization, rhinitis, and tobacco smoke exposure in U.S. children and adolescents. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5(6):471–476. doi: 10.1002/alr.21444
20. Feleszko W, Ruszczynski M, Jaworska J, et al. Environmental tobacco smoke exposure and risk of allergic sensitization in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Childhood*. 2014;99(11):985–992. doi: 10.1136/archdischild-2013-305444
21. Khazaei HA, Khazaei B, Dashtizadeh GA, Mohammadi M. Cigarette smoking and skin prick test in patients with allergic rhinitis. *Int J High Risk Behaviors Addiction*. 2015;4(3):e23483. doi: 10.5812/ijhrba.23483v2
22. Gaffin J. Postnatal environmental tobacco smoke exposure is associated with objective markers atopy in preschool aged children. *Evidence Based Med*. 2015;20(6):219. doi: 10.1136/ebmed-2014-110134
23. Jackson M, Singh KP, Lamb T, et al. Flavor preference and systemic immunoglobulin responses in E-cigarette users and Waterpipe and tobacco smokers: a pilot study. *Int J Environmental Res Public Health*. 2020;17(2):640. doi: 10.3390/ijerph17020640
24. Ciaccio CE, DiDonna AC, Kennedy K, et al. Association of tobacco smoke exposure and atopic sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(5):387–390. doi: 10.1016/j.anai.2013.07.023
25. Eriksson J, Ekerljung L, Pullerits T, et al. Prevalence of chronic nasal symptoms in West Sweden: risk factors and relation to self-reported allergic rhinitis and lower respiratory symptoms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154(2):155–163. doi: 10.1159/000320230
26. Romantowski J, Specjalski K, Jakub L, et al. Smoking history is negatively associated with allergen specific immunotherapy efficacy: a retrospective analysis. *Adv Dermatol Allergol*. 2019;36(6):673–676. doi: 10.5114/ada.2018.80654
27. Dom6nguez A, Valero AL, Mullol J. Comparative analysis of allergic rhinitis in children and adults. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(2):142–151. doi: 10.1007/s11882-012-0331-y
28. Songnuy T, Scholand SJ, Panprayoon S. Effects of tobacco smoke on aeroallergen sensitization and clinical severity among university students and staff with allergic rhinitis. *J Environmental Public Health*. 2020;2020:1692930. doi: 10.1155/2020/1692930
29. Maesano AI, Oryszczyn MP, Raheison C, et al. Increased prevalence of asthma and allied diseases among active adolescent tobacco smokers after controlling for passive smoking exposure. A cause for concern? *Clin Exp Allergy*. 2004;34(7):1017–1023. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.02002.x
30. De S, Fenton JE, Jones AS, Clarke RW. Passive smoking, allergic rhinitis and nasal obstruction in children. *J Laryngol Otolaryngol*. 2005;119(12):955–957. doi: 10.1258/002221505775010896
31. Lin SY, Reh DD, Clipp S, et al. Allergic rhinitis and secondhand tobacco smoke: a population-based study. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(2):66–71. doi: 10.2500/ajra.2011.25.3580

- 32.** Tamashiro E, Cohen N, Palmer J, Lima W. Effect of cigarette smoking on the respiratory epithelium and its role in the pathogenesis of chronic sinusitis. *Br J Otorhinolaryngol.* 2009;75(6):903–907. doi: 10.1016/s1808-8694(15)30557-7
- 33.** Eriksson J, Ekertjung L, Sundblad BM, et al. Cigarette smoking is associated with high prevalence of chronic rhinitis and low prevalence of allergic rhinitis in men. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2013;68(3):347–354. doi: 10.1111/all.12095
- 34.** Eguluz-Gracia I, Mathioudakis AG, Bartel S, et al. The need for clean air: the way air pollution and climate change affect allergic rhinitis and asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020;75(9):2170–2184. doi: 10.1111/all.14177
- 35.** Bédard A, Sofiev M, Arnavielhe S, et al. Interactions between air pollution and pollen season for rhinitis using mobile technology: a MASK-POLLAR study. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;8(3):1063–1073. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.022
- 36.** Çelebi Sözen Z, Çiftçi F, Soyyiğit Ş, et al. Smoking attitudes of the patients with allergic rhinitis: a comparison with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Are there differences when only upper airways are involved? *Tuberk Toraks.* 2018;66(1):43–51. doi: 10.5578/tt.66524
- 37.** Schweitzer RJ, Wills TA, Tam E, et al. E-cigarette use and asthma in a multiethnic sample of adolescents. *Prev Med.* 2017;105:226–231. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.09.023
- 38.** Wang MP, Ho SY, Leung LT, Lam TH. Electronic cigarette use and respiratory symptoms in Chinese adolescents in Hong Kong. *JAMA Pediatrics.* 2016;170(1):89–91. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3024
- 39.** McConnell R, Barrington-Trimis JL, Wang K, et al. Electronic cigarette use and respiratory symptoms in adolescents. *Am J Res Critical Care Med.* 2017;195(8):1043–1049. doi: 10.1164/rccm.201604-0804oc
- 40.** Li D, Sundar IK, McIntosh S, et al. Association of smoking and electronic cigarette use with wheezing and related respiratory symptoms in adults: cross-sectional results from the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) study, wave 2. *Tobacco Control.* 2020;29(2):140–147. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054694
- 41.** Wills TA, Pagano I, Williams RJ, Tam EK. E-cigarette use and respiratory disorder in an adult sample. *Drug Alcohol Dependence.* 2019;194:363–370. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.10.004
- 42.** Bhatta DN, Glantz SA. Association of e-cigarette use with respiratory disease among adults: a longitudinal analysis. *Am J Prev Med.* 2020;58(2):182–190. doi: 10.1016/j.amepre.2019.07.028
- 43.** Bayly JE, Bernat D, Porter L, Choi K. Secondhand exposure to aerosols from electronic nicotine delivery systems and asthma exacerbations among youth with asthma. *Chest.* 2019;155(1):88–93. doi: 10.1016/j.chest.2018.10.005
- 44.** Lappas AS, Tzortzi AS, Konstantinidi EM, et al. Short-term respiratory effects of ecigarettes in healthy individuals and smokers with asthma. *Respirology.* 2018;23(3):291–297. doi: 10.1111/resp.13180
- 45.** Boulay M, Henry C, Bossé Y, et al. Acute effects of nicotine-free and flavour-free electronic cigarette use on lung functions in healthy and asthmatic individuals. *Respiratory Res.* 2017;18(1):33. doi: 10.1186/s12931-017-0518-9
- 46.** Yang HJ. Impact of perinatal environmental tobacco smoke on the development of childhood allergic diseases. *Kor J Pediatrics.* 2016;59(8):319–327. doi: 10.3345/kjp.2016.59.8.319

## ОБ АВТОРАХ

### \* Девяткова Елизавета Андреевна;

адрес: Россия, 614107, Пермь, ул. Анри Барбюса, д. 51;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4754-2862>;  
eLibrary SPIN: 2084-3575; e-mail: lizadev94@gmail.com

### Минаева Наталия Витальевна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2573-9173>;  
eLibrary SPIN: 1825-4132; e-mail: docnm@mail.ru

### Тарасова Мария Васильевна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5237-9863>;  
eLibrary SPIN: 7499-2948; e-mail: mariya\_v\_tarasova@mail.ru

## AUTHORS' INFO

### \* Elizaveta A. Devyatkova;

address: 51 Anri Barbusse st., Perm, 614107, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4754-2862>;  
eLibrary SPIN: 2084-3575; e-mail: lizadev94@gmail.com

### Nataliia V. Minaeva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2573-9173>;  
eLibrary SPIN: 1825-4132; e-mail: docnm@mail.ru

### Mariya V. Tarasova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5237-9863>;  
eLibrary SPIN: 7499-2948; e-mail: mariya\_v\_tarasova@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1574>

# Применение цетиризина и левоцетиризина у пациентов с хронической крапивницей и другими аллергодерматозами: вопросы повышения дозировки и длительности применения. Резолюция Совета экспертов

Л.С. Круглова<sup>1</sup>, А.Н. Львов<sup>1, 2</sup>, Е.Р. Аравийская<sup>3, 4</sup>, А.Л. Бакулев<sup>1</sup>, А.Г. Гаджигороева<sup>5, 6</sup>, Е.С. Галимова<sup>7</sup>, И.В. Данилычева<sup>8</sup>, О.Г. Елисютина<sup>8</sup>, О.Р. Зиганшин<sup>9, 10</sup>, Н.И. Ильина<sup>8, 11, 12</sup>, М.М. Кохан<sup>13</sup>, Е.В. Матушевская<sup>14</sup>, Н.Б. Мигачёва<sup>15, 16</sup>, Н.Н. Мурашкин<sup>17</sup>, О.Б. Немчанинова<sup>18</sup>, Н.М. Ненашева<sup>19</sup>, О.Ю. Олисова<sup>20</sup>, Е.Б. Павлинова<sup>21</sup>, О.А. Притуло<sup>22</sup>, М.Н. Репецкая<sup>23</sup>, А.В. Самцов<sup>24</sup>, О.А. Сидоренко<sup>25</sup>, Е.С. Снарская<sup>20</sup>, Е.В. Соколовский<sup>3</sup>, О.Б. Тамразова<sup>26</sup>, Н.С. Татаурщикова<sup>26</sup>, Е.С. Феденко<sup>8</sup>, Н.В. Федотова<sup>27</sup>, Н.В. Шартанова<sup>8</sup>, Л.А. Юсупова<sup>28</sup>

- <sup>1</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- <sup>2</sup> Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
- <sup>3</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- <sup>4</sup> Институт красоты «Галактика», Санкт-Петербург, Российская Федерация
- <sup>5</sup> Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Российская Федерация
- <sup>6</sup> Институт Красивых волос, Москва, Российская Федерация
- <sup>7</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация
- <sup>8</sup> Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация
- <sup>9</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Российская Федерация
- <sup>10</sup> Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер, Челябинск, Российская Федерация
- <sup>11</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация
- <sup>12</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
- <sup>13</sup> Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург, Российская Федерация
- <sup>14</sup> Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий», Москва, Российская Федерация
- <sup>15</sup> Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация
- <sup>16</sup> Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина, Самара, Российская Федерация
- <sup>17</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
- <sup>18</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация
- <sup>19</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация
- <sup>20</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
- <sup>21</sup> Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация
- <sup>22</sup> Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация
- <sup>23</sup> Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация
- <sup>24</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- <sup>25</sup> Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация
- <sup>26</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация
- <sup>27</sup> Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского, Краснодар, Российская Федерация
- <sup>28</sup> Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Казань, Российская Федерация

**АННОТАЦИЯ**

В статье отражены основные вопросы, обсуждавшиеся на экспертном совете с участием ведущих дерматовенерологов, аллергологов-иммунологов. Совет стал площадкой для обсуждения накопившихся клинических и организационных проблем в области ведения пациентов с хронической крапивницей и другими аллергодерматозами. В рамках совета обсуждались также возможности длительного применения цетиризина и левоцетиризина и использования высоких доз этих препаратов в клинической практике. Предметом дискуссии стал вопрос алгоритма эскалации и последующей деэскалации дозы неседативных  $H_1$ -антигистаминных препаратов (нс  $H_1$ -АГП). По результатам обсуждения был создан алгоритм эскалации и деэскалации доз антигистаминных препаратов, который может быть рекомендован для применения в клинической практике.

Впервые данный материал был опубликован в журнале «Эффективная фармакотерапия» в 2022 году (Применение цетиризина и левоцетиризина у пациентов с хронической крапивницей и другими аллергодерматозами: вопросы повышения дозировки и длительности применения. Резолюция Совета экспертов // Эффективная фармакотерапия. 2022. Т. 18, № 25. С. 6–14. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-25-6-14>). Повторная публикация с разрешения авторов и правообладателей.

**Ключевые слова:** неседативные  $H_1$ -антигистаминные препараты; крапивница; аллергодерматозы; цетиризин; левоцетиризин; длительное применение; эскалация дозы; деэскалация дозы.

**Как цитировать**

Круглова Л.С., Львов А.Н., Аравийская Е.Р., Бакулев А.Л., Гаджигорова А.Г., Галимова Е.С., Данилычева И.В., Елисютина О.Г., Зиганшин О.Р., Ильина Н.И., Кохан М.М., Матушевская Е.В., Мигачёва Н.Б., Мурашкин Н.Н., Немчанинова О.Б., Ненашева Н.М., Олисова О.Ю., Павлинова Е.Б., Притуло О.А., Репецкая М.Н., Самцов А.В., Сидоренко О.А., Снарская Е.С., Соколовский Е.В., Тамразова О.Б., Татаурщикова Н.С., Феденко Е.С., Федотова Н.В., Шартанова Н.В., Юсупова Л.А. Применение цетиризина и левоцетиризина у пациентов с хронической крапивницей и другими аллергодерматозами: вопросы повышения дозировки и длительности применения. Резолюция Совета экспертов // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 3. С. 388–403. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1574>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1574>

# The use of Cetirizine and Levocetirizine in patients with chronic urticaria and other allergic dermatoses: issues of dosage increasing and long-term use. Resolution of the Advisory Board

Larisa S. Kruglova<sup>1</sup>, Andrey N. Lvov<sup>1, 2</sup>, Elena R. Araviyskaya<sup>3, 4</sup>, Andrey L. Bakulev<sup>1</sup>, Aida G. Gadzhigoroeva<sup>5, 6</sup>, Elena S. Galimova<sup>7</sup>, Inna V. Danilycheva<sup>8</sup>, Olga G. Elisyutina<sup>8</sup>, Oleg R. Ziganshin<sup>9, 10</sup>, Natalia I. Ilina<sup>8, 11, 12</sup>, Muza M. Kokhan<sup>13</sup>, Elena V. Matushevskaya<sup>14</sup>, Natalia B. Migacheva<sup>15, 16</sup>, Nikolay N. Murashkin<sup>17</sup>, Olga B. Nemchaninova<sup>18</sup>, Natalia M. Nenasheva<sup>19</sup>, Olga Yu. Olisova<sup>20</sup>, Elena B. Pavlinova<sup>21</sup>, Olga A. Pritulo<sup>22</sup>, Marina N. Repetskaya<sup>23</sup>, Alexey V. Samtsov<sup>24</sup>, Olga A. Sidorenko<sup>25</sup>, Elena S. Snarskaya<sup>20</sup>, Evgeny V. Sokolovsky<sup>3</sup>, Olga B. Tamrazova<sup>26</sup>, Natalia S. Tataurshchikova<sup>26</sup>, Elena S. Fedenko<sup>8</sup>, Natalia V. Fedotova<sup>27</sup>, Natalia V. Shartanova<sup>8</sup>, Luiza A. Yusupova<sup>28</sup>

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> Galaktika Beauty Institute, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>5</sup> Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> Institute of Beautiful Hair, Moscow, Russian Federation

<sup>7</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

<sup>8</sup> National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>9</sup> South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>10</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Skin and Venereological Dispensary, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>11</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

<sup>12</sup> The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

<sup>13</sup> Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>14</sup> Academy of Postgraduate Education under the Federal state budgetary institution «Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency», Moscow, Russian Federation

<sup>15</sup> Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

<sup>16</sup> Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russian Federation

<sup>17</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>18</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>19</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>20</sup> First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>21</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

<sup>22</sup> Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

<sup>23</sup> Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

<sup>24</sup> Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>25</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>26</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>27</sup> Scientific Research Institute — Ochapovsky Regional Clinic Hospital, Krasnodar, Russian Federation

<sup>28</sup> Kazan State Medical Academy under the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

**ABSTRACT**

This article reflects the main issues discussed at the Advisory Board with the participation of leading dermatovenereologists, allergists, and immunologists. The Advisory Board has become a platform for discussing the accumulated clinical and organizational problems in the field of managing patients with chronic urticaria and other allergic dermatoses. The Advisory Board also discussed the possibility of long-term use of cetirizine and levocetirizine and the use of their high doses in clinical practice. The subject of discussion was the question of the algorithm for escalation and subsequent de-escalation of the dose of non-sedating H<sub>1</sub> antihistamines. An algorithm for escalation and de-escalation of doses of antihistamines was created based on the discussion, which can be recommended for use in clinical practice.

This article was simultaneously published in several journals with permission from authors and publishers. The parallel publication is available here: The use of cetirizine and levocetirizine in patients with chronic urticaria and other allergic dermatoses: Issues of dosage increasing and long-term use from the resolution of the Advisory Board. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(25):6–14. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-25-6-14>. This article published with permission from authors and copyright holder.

**Keywords:** non-sedating H<sub>1</sub>-antihistamines; urticaria; allergic dermatoses; cetirizine; levocetirizine; long-term use; dose escalation; dose de-escalation.

**To cite this article**

Kruglova LS, Lvov AN, Araviyskaya ER, Bakulev AL, Gadzhigoroeva AG, Galimova ES, Danilycheva IV, Elisyutina OG, Ziganshin OR, Ilina NI, Kokhan MM, Matushevskaya EV, Migacheva NB, Murashkin NN, Nemchaninova OB, Nenasheva NM, Olisova OYu, Pavlinova EB, Pritulo OA, Repetskaya MN, Samtsov AV, Sidorenko OA, Snarskaya ES, Sokolovsky EV, Tamrazova OB, Tataurshchikova NS, Fedenko ES, Fedotova NV, Shartanova NV, Yusupova LA. The use of Cetirizine and Levocetirizine in patients with chronic urticaria and other allergic dermatoses: issues of dosage increasing and long-term use. Resolution of the Advisory Board. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(3):388–403. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1574>

## ВВЕДЕНИЕ

30 июня 2022 года в Москве проводился Совет экспертов на тему «Применение цетиризина и левоцетиризина у пациентов с крапивницей и другими аллергодерматозами: вопросы повышения дозировки и длительного применения». В заседании приняли участие эксперты в области дерматовенерологии, аллергологии-иммунологии. Совет стал площадкой для обсуждения накопившихся клинических и организационных проблем в области ведения пациентов с хронической крапивницей и другими аллергодерматозами. В рамках Совета также обсуждались возможности длительного применения цетиризина и левоцетиризина, использования высоких доз этих препаратов в клинической практике. Предметом дискуссии стал вопрос алгоритма эскалации и последующей дезэскалации дозы антигистаминных препаратов.

## АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ: ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Согласно классификации, принятой Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (EAACI, 2003), выделяют два поколения блокаторов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов: первое поколение, или седативные антигистаминные препараты (АГП), и второе поколение — неседативные АГП (нс  $H_1$ -АГП) [1]. К препаратам первого поколения относятся хлоропирамин, клемастин, дифенгидрамин, ципрогептадин, мебгидролин, хифенадин, диметинден и др. Большинство из них были синтезированы в середине прошлого века, но с успехом применяются и в настоящее время. К особенностям этой группы препаратов можно отнести быстрое начало эффекта, наличие инъекционных форм, но в то же время короткую продолжительность терапевтического действия (1,5–6 ч) и ряд побочных эффектов, ограничивающих их длительное применение в клинической практике. Антигистаминные препараты первого поколения являются конкурентными блокаторами  $H_1$ -рецепторов. Большинство из них характеризуются высокой липофильностью, обеспечивающей проникновение через гематоэнцефалический барьер, выраженным воздействием на центральную нервную систему, развитием побочных эффектов, таких как сонливость, сухость слизистых, нарушение когнитивных функций, усиливающихся при совместном применении с алкоголем или седативными средствами. Неполное связывание с  $H_1$ -рецепторами (30%) обуславливает необходимость использования высоких терапевтических доз и частую кратность приёма этих препаратов, а также быстрое развитие тахифилаксии к ним [2]. Седативные антигистаминные препараты (за исключением доксилamina) угнетают быструю фазу сна (rapid eye movement, REM), после чего вызывают выраженный синдром отмены [3]. Ещё одной особенностью АГП первого поколения является низкая избирательность действия: помимо

$H_1$ -гистаминовых рецепторов, они блокируют и рецепторы других типов: М-холинорецепторы,  $\alpha$ -адренорецепторы, серотониновые, брадикининовые рецепторы. Именно поэтому большинство седативных АГП имеет ряд серьёзных ограничений к применению у пациентов с глаукомой, бронхиальной астмой, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, сердечно-сосудистой патологией, патологией желудочно-кишечного тракта и т.д. [3].

Ограничение использования АГП первого поколения для длительного контроля симптомов аллергических заболеваний из-за развития тахифилаксии и различных побочных эффектов способствовало созданию новых блокаторов гистаминовых  $H_1$ -рецепторов второго поколения, для которых характерны высокое сродство к  $H_1$ -рецепторам и высокая специфичность. По рекомендации европейских экспертов, антигистаминные препараты первого поколения были ограничены к использованию у детей до 6 лет и изъяты из безрецептурной продажи в странах Евросоюза и США [4–7]. Нс  $H_1$ -АГП являются разнородной группой, прежде всего в силу особенностей их метаболизма. Среди АГП второго поколения выделяют две подгруппы:

- «метаболизируемые» препараты, которые оказывают терапевтический эффект только после прохождения метаболизма в печени с участием изофермента CYP 3A4 системы цитохрома P450 с образованием активных соединений (лоратадин, эбастин, терфенадин, астемизол);
- «активные метаболиты» — препараты, которые поступают в организм сразу в виде активного вещества (цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин, фексофенадин). Индивидуальной вариабельностью активности системы цитохрома P450 может быть объяснена различная эффективность «метаболизируемых» препаратов у разных лиц. При недостаточном метаболизме также возрастает риск побочных токсических эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (удлинение интервала QT и нарушение желудочкового ритма), что было отмечено у терфенадина и астемизола. «Активные метаболиты» обладают более высоким профилем безопасности, при этом эффект этих препаратов более предсказуем и не зависит от активности ферментов системы цитохрома P450, поэтому их применение является предпочтительным [3].

Крайне важным в лечении крапивницы и других аллергодерматозов являются высокое сродство АГП второго поколения к  $H_1$ -рецепторам, быстрое начало действия, высокая избирательность действия, возможность однократного приёма в сутки. Эти препараты не проникают через гематоэнцефалический барьер, поэтому практически не вызывают сонливости. Нс  $H_1$ -АГП не только взаимодействуют с  $H_1$ -гистаминовыми рецепторами по принципу обратных агонистов, но и подавляют высвобождение провоспалительных медиаторов, уменьшают экспрессию молекул адгезии (InterCellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1), подавляют индуцированное эозинофилами выделение интерлейкина 8 (ИЛ-8), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего

фактора из эпителиальных клеток, поэтому они более эффективны, чем АГП первого поколения [8].

Согласно международным и российским согласительным документам, в качестве препаратов первой линии выбора при лечении крапивницы назначают нс  $H_1$ -АГП. Необходимость применения блокаторов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов в лечении аллергодерматозов имеет высокую доказательную базу и обусловлена механизмом их действия, позволяющим подавить гистаминопосредованные эффекты аллергического воспаления, зуд и улучшить качество жизни пациента [9–11]. Особая роль АГП второго поколения в лечении зудящих аллергодерматозов определяется их противоаллергическим, противовоспалительным, противоаллергическим эффектом [12–14].

## ЛЕВОЦЕТИРИЗИН И ЦЕТИРИЗИН: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Тенденции современной медицинской науки требуют определения клинического или клинико-лабораторного фенотипа заболевания у каждого конкретного пациента, что и является основой для выбора персонализированной терапии. Персонализированным также является и выбор препарата для купирования зуда и воспаления у пациентов с аллергодерматозами. Анализ возможностей купирования гистаминопосредованных проявлений аллергодерматозов показал наибольший потенциал эффективности цетиризина и левоцетиризина среди АГП второго поколения [15–18]. Результаты клинического изучения и реальная практика свидетельствуют о том, что «золотым стандартом» среди нс  $H_1$ -АГП заслуженно считается цетиризин — первый высокоизбирательный блокатор  $H_1$ -рецепторов [3, 17–21]. С использованием цетиризина проведено больше клинических исследований, чем с другими антигистаминными препаратами. Показано, что для пациентов, которые плохо отвечают на терапевтическое действие других блокаторов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов, предпочтителен именно цетиризин [3, 18].

Цетиризин обладает высокоизбирательным средством к периферическим  $H_1$ -рецепторам гистамина. Сродство цетиризина к  $H_1$ -рецепторам выше, чем у лоратадина, и такое же, как у астемизола, терфенадина и гидроксизина [3]. При этом специфичность связывания  $H_1$ -рецепторов оказывается очень высокой: даже в высоких концентрациях цетиризин не блокирует серотониновые (5-HT<sub>2</sub>), допаминовые (D<sub>2</sub>), М-холинорецепторы и  $\alpha_1$ -адренорецепторы [18]. Действие цетиризина распространяется не только на раннюю, но и на позднюю фазу аллергической реакции. Цетиризин тормозит *in vitro* активацию эозинофилов, вызванную ИЛ-8, лейкотриеном В<sub>4</sub> и С<sub>5а</sub> компонентом комплемента, хемотаксис этих клеток, вызванный фактором активации тромбоцитов или хемотаксическим агентом — формил-метионил-лейцил-фенилаланином. В таких же концентрациях цетиризин тормозит стимулированную специфическим аллергеном цитотоксичность тромбоцитов [3]. Для цетиризина характерны низкий объём распределения

(0,56 л/кг массы тела) по сравнению с другими антагонистами  $H_1$ -рецепторов и высокая способность проникновения в кожу. Преимущества низкого объёма распределения включают в себя минимально зависящую от дозы клеточную и органную токсичность, минимальную индивидуальную вариабельность терапевтического эффекта, низкую вероятность нежелательных взаимодействий препарата с другими лекарственными средствами и отсутствие аккумуляции его в таких жизненно важных органах, как сердце и печень, а поэтому потенциально хорошую переносимость и высокую безопасность. В терапевтических дозах цетиризин тормозит выход гистамина в межклеточное пространство, вызванный длительным контактом специфического аллергена с кожей чувствительного к нему пациента [3, 22]. В последнее время получены сведения, иллюстрирующие выраженное тормозящее действие цетиризина на персистирующее воспаление в тканях и перестройку профиля продуцируемых цитокинов [12]. Кроме того, в отличие от других препаратов, применяемых при кожных проявлениях аллергии, цетиризин не только блокирует  $H_1$ -гистаминовые рецепторы, но и подавляет кожный ответ на тромбоцитарноактивирующий фактор [22, 23]. Это подтверждено результатами сравнительных исследований: способность кумулироваться в коже позволяет препарату тормозить волдырную и гиперемическую реакцию более эффективно, чем эбастину, биластину, фексофенадину, лоратадину и дезлоратадину [24–26].

Левоцетиризин не только является мощным антигистаминным средством, но также обладает противоаллергическими/противовоспалительными свойствами, часть которых не связана с блокадой  $H_1$ -рецепторов. Он эффективно подавляет кожную аллергическую реакцию, и его ингибиторная активность коррелирует с высокой занятостью рецепторов [16, 27]. В исследованиях по изучению эффективности подавления гистамининдуцированной реакции левоцетиризин показал лучшие результаты по сравнению с эбастинном, фексофенадином, лоратадином и мизоластином [28]. В связи с низким объёмом распределения (0,4 л/кг) левоцетиризин обнаруживается в тканях только там, где это необходимо, а именно на клеточной мембране, и не проникает внутрь клетки. Ряд исследований показывает, что относительно высокие концентрации левоцетиризина на клеточной поверхности в рецепторных участках обуславливают выраженность эффекта и длительную активность препарата. Левоцетиризин создаёт высокие концентрации в коже [16]. Левоцетиризин практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, и его седативный потенциал ещё меньше, чем у цетиризина, лоратадина и дезлоратадина. Клинически значимые взаимодействия с пищей и лекарственными препаратами отсутствуют [29, 30].

По результатам сравнительных исследований, левоцетиризин в дозе 5 мг значительно эффективнее и быстрее, чем дезлоратадин в дозе 5 мг, действует на симптомы хронической спонтанной крапивницы. Левоцетиризин сильнее подавляет воспаление, чем дезлоратадин, так как он значительно снижает уровень таких провоспалительных

цитокинов, как ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8. Установленное клиническое преимущество левоцетиризина над дезлоратадином при применении в дозе 5 мг один раз в сутки утром может являться обоснованием применения левоцетиризина в дозе 5 мг в качестве предпочтительного варианта лечения взрослых пациентов с хронической спонтанной крапивницей [27, 31]. Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, не взаимодействует с системой цитохрома P450, начинает действовать через 12 мин, достигая максимальной концентрации в плазме уже через 54 мин [32–34].

Таким образом, данные об эффективности и безопасности АГП второго поколения из группы «активных метаболитов» делают их наиболее приемлемыми для длительного использования в клинической практике, а цетиризин и левоцетиризин соответствуют требованиям применения нс H<sub>1</sub>-АГП для длительного контроля аллергических заболеваний или крапивницы в ситуациях, когда это необходимо [27].

Использование дженериков H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов в лечении крапивницы и других аллергодерматозов является важным сегментом оптимальной высокоэффективной длительной финансовосберегающей терапевтической схемы с минимальной фармаконагрузкой, сохраняющей качество жизни «трудного» пациента. Именно поэтому чрезвычайно важным является владение врачом принципами рациональной фармакотерапии, позволяющими сделать оптимальный выбор H<sub>1</sub>-антигистаминного препарата с учётом всех его возможных характеристик.

Одним из высокоэффективных воспроизведённых цетиризинов является Цетрин. Препарат действует быстро, продолжительно, обладает хорошим профилем безопасности. Практически не метаболизируется в организме. Максимальная концентрация в сыворотке достигается через час после приёма, при продолжительном применении не накапливается в организме. Эффект после разового приёма в дозе 10 мг проявляется через 20 мин. Полностью биоэквивалентен референтному препарату. Эффективно используется при крапивнице, в том числе хронической спонтанной. Следует подчеркнуть, что из числа разных представителей цетиризина, зарегистрированных в нашей стране, Цетрин, препарат компании Dr. Reddy's Laboratories LTD (Индия), отличают бóльшая доказательная база и длительный опыт широкого медицинского применения [3, 34]. Наличие в показаниях к применению препарата крапивницы, других зудящих аллергических дерматозов, таких как атопический дерматит, даёт врачам основание при его назначении действовать в рамках нормативных документов [35, 36].

Среди левоцетиризинов доказанную био- и терапевтическую эквивалентность референтному препарату имеет Аллервэй (Dr. Reddy's Laboratories LTD., Индия) [37, 38], а его оригинальная форма выпуска «Экспресс» в виде диспергируемых таблеток не имеет аналогов в России среди левоцетиризинов. Такая лекарственная форма помогает пройти курс терапии детям старше 6 лет, эффективна при сопутствующих симптомах дисфагии, а также удобна для работающих,

активных пациентов, для использования в путешествиях, дороге. Оба препарата зарегистрированы для лечения аллергического ринита, крапивницы, аллергического конъюнктивита, поллиноза, аллергических дерматозов, сопровождающихся зудом и высыпаниями; их применение возможно у беременных и кормящих женщин [32, 33, 37].

Таким образом, цетиризин и левоцетиризин демонстрируют соответствие всем принципам рациональной фармакотерапии: наряду с эффективностью в отношении купирования гистаминопосредованных эффектов (купирование зуда и воспаления) препараты демонстрируют высокую безопасность и комплаенс, что подтверждается клинической практикой.

## ВОПРОСЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ H<sub>1</sub>-АГП

Имеются данные об эффективности и безопасности длительного применения цетиризина и левоцетиризина у пациентов с различными аллергическими заболеваниями. Безопасность и эффективность левоцетиризина в дозе 5 мг/сут была продемонстрирована в ряде исследований на протяжении 18 мес, а том числе в педиатрической практике у детей раннего возраста [27, 39, 40].

Эффективность длительного (до 18 мес) применения цетиризина с учётом его доказанной безопасности подтверждена в ряде исследований: использование препарата помогает сократить продолжительность применения и количество топических кортикостероидов, используемых в лечении детей с атопическим дерматитом. Эффективность препарата сохранялась на протяжении всего периода наблюдения без развития тахифилаксии [41, 42].

## ДАННЫЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ВЫСОКИХ ДОЗ ЦЕТИРИЗИНА И ЛЕВОЦЕТИРИЗИНА

Купирование гистаминопосредованного зуда при различных формах крапивницы в существенном проценте случаев требует применения высоких дозировок нс H<sub>1</sub>-АГП. Обоснование и разрешение четырёхкратного увеличения стандартной дозы АГП второго поколения было отражено в рекомендательных письмах EAACI/WAO, начиная с 2006 года [43]. Данная практика применения цетиризина и левоцетиризина широко изучена в двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях. В ходе тройного слепого сравнительного рандомизированного исследования при повышении суточной дозы антигистаминных препаратов в 2 и 4 раза цетиризин показал хорошую эффективность и несколько лучшие показатели дерматологического индекса качества жизни (The Dermatology Life Quality Index, DLQI) по сравнению с фексофенадином, эбастинном, биластином и дезлоратадином. Кроме того, для купирования симптомов тяжёлой хронической крапивницы

только 10,7% пациентов группы цетиризина потребовали постепенного четырёхкратного увеличения суточной дозы в сравнении с 40% в группе фексофенадина ( $p=0,03$ ) [26]. В ходе проспективного рандомизированного открытого сравнительного исследования эффективности цетиризина при хронической крапивнице выявлено, что у пациентов с первичным недостаточным ответом на лечение купирование симптомов и улучшение качества жизни было эффективнее в группе, получившей увеличенную до 20 мг суточную дозу цетиризина на втором этапе, чем в группе, в которой происходила замена на  $H_1$ -АГП [44].

Согласно результатам двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, трёхнедельное применение цетиризина в дозе 20 мг/сут у пациентов с холинергической крапивницей привело к статистически значимому уменьшению волдырей ( $p=0,015$ ), эритемы ( $p=0,033$ ), зуда ( $p=0,006$ ) и других симптомов заболевания ( $p=0,013$ ), при этом число нежелательных явлений было сопоставимо с группой плацебо [45].

В клинической практике цетиризин доказал свою эффективность в лечении различных форм крапивницы и уменьшении зуда при атопическом дерматите, для которых часто рекомендуются дозы выше 10 мг (до 40 мг), при этом индивидуальную дозировку подбирают исходя из степени выраженности симптомов [10, 17, 36]. Цетиризин рекомендован в составе комплексной терапии при мастоцитозе, особенно у детей [46]; может быть использован в схемах терапии пруриго, в том числе в кратных дозах [47, 48].

Клинический опыт свидетельствует о полном контроле уртикарных высыпаний у 75% пациентов с крапивницей на фоне четырёхкратного увеличения дозы левоцетиризина с восстановлением показателей качества жизни и сохранением полного спектра параметров безопасности [49].

По мнению исследователей, высокоэффективной является и тактика постепенного увеличения дозовой нагрузки на  $H_1$ -АГП у пациентов с резистентными формами хронической спонтанной крапивницы. Так, в открытом проспективном клиническом исследовании последовательное повышение дозы левоцетиризина у 113 пациентов привело к прогрессивному улучшению как контроля крапивницы (Urticaria Activity Score 7, UAS-7), так и качества жизни (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire, CU-Q2oL) без значительного увеличения сонливости [50].

Безопасность высокой дозовой нагрузки левоцетиризина продемонстрирована в исследовании индийских коллег: постепенное (в течение 4 нед) четырёхкратное увеличение дозы у пациентов с хронической крапивницей непрерывного рецидивирующего течения сопровождалось незначительным седативным эффектом (по следующей градации: 0 баллов — отсутствует; 1 балл — незначительный, 2 балла — умеренный, 3 балла — значительный), а двукратное увеличение дозы не вызывало сонливости [51].

Доказательная база по эффективности высоких доз левоцетиризина при хронической спонтанной крапивнице также включает в себя результаты исследований

по оценке уровня инозитола трифосфата (посредник, принимающий участие в передаче сигнала в клетке и образующийся в результате распада мембранных фосфолипидов под действием фермента фосфолипазы C) при трёхкратном увеличении терапевтической дозы левоцетиризина, коррелирующего с контролем уртикарных высыпаний [52].

В связи с тем, что ранее были зафиксированы нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы при использовании некоторых АГП второго поколения (терфенадин и астемизол), важно выбирать препарат с учётом рисков нежелательных явлений, особенно у пациентов с эпизодами нарушения ритма или изменениями на ЭКГ в анамнезе. Безопасность высоких доз левоцетиризина в этом аспекте подтверждена рядом исследований. Так, в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании по изучению влияния шестикратных доз левоцетиризина на интервалы QT у здоровых добровольцев однократный приём высокой дозы не вызывал никаких нарушений в сердечно-сосудистой деятельности в течение последующих 24 ч [53].

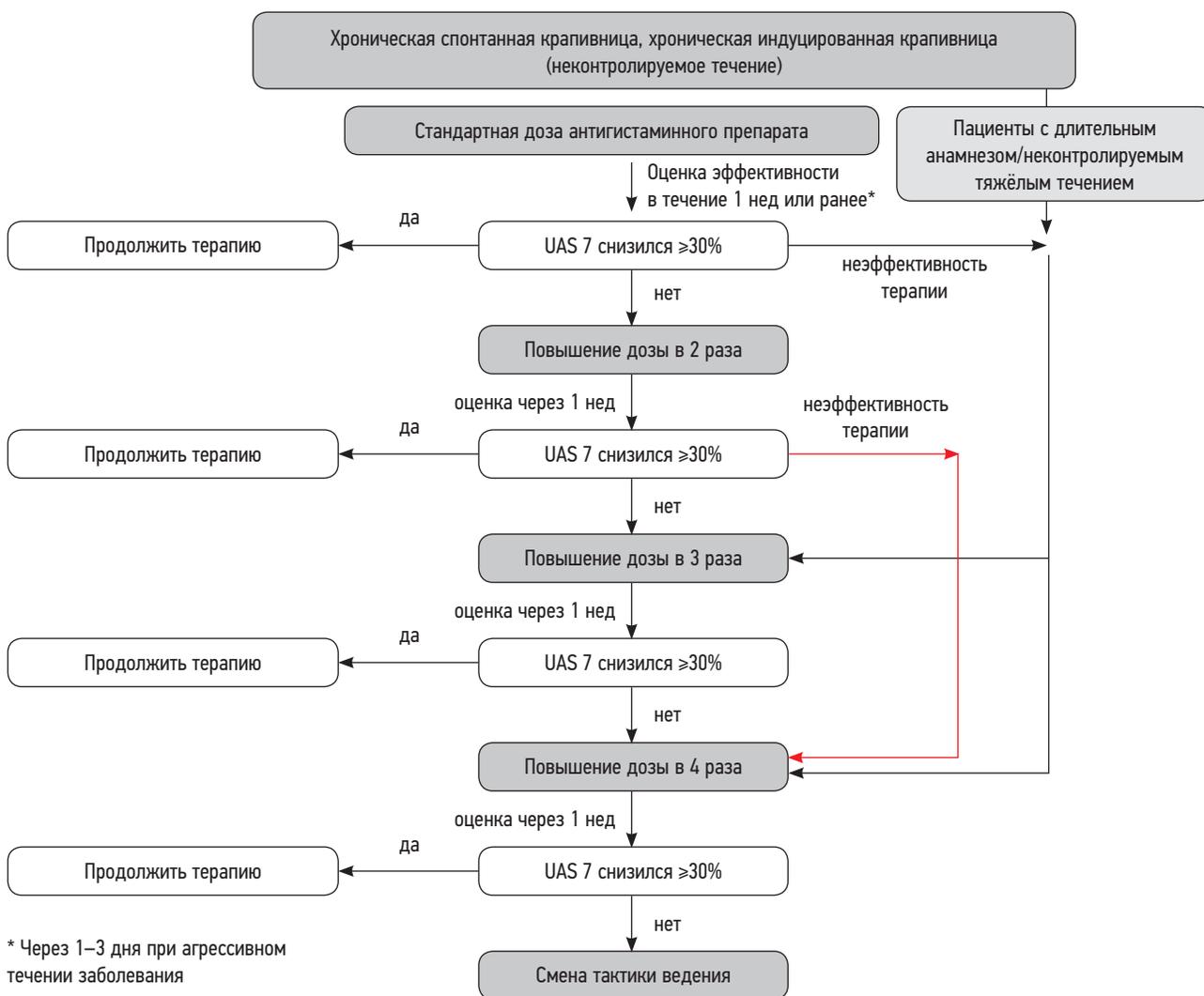
В последнее время всё больший интерес вызывает персонализированный подход к терапии различных заболеваний, в частности аллергодерматозов, в том числе изучаются возможности прогнозирования эффективности лекарственных препаратов у конкретного больного. Так, целью проспективного рандомизированного тройного слепого исследования продолжительностью 8 нед было определение прогностической роли результатов кожного prick-теста с гистамином у пациентов с хронической спонтанной крапивницей в течение 24 ч после приёма одного из антигистаминных препаратов (цетиризин, фексофенадин, биластин, дезлоратадин или эбастин). Дозу АГП у неответчиков увеличивали после 4 нед испытания. Показано, что изменение диаметра гистамининдуцированного волдыря через 24 ч обратно коррелировало с индексом качества жизни DLQI, при этом сами показатели оказались наиболее чувствительными критериями эффективности терапии АГП. Таким образом, диаметр гистамининдуцированного волдыря можно считать инструментом прогнозирования терапии АГП, хотя в отношении лиц, не ответивших на лечение, этот тест оказался не столь эффективным [26].

## ВЫВОДЫ

1. Антигистаминные препараты второго поколения являются препаратами первой линии при лечении больных хронической крапивницей (индуцированной, спонтанной), при этом в большинстве случаев пациенты нуждаются в длительной терапии на  $H_1$ -АГП.
2. Антигистаминные препараты второго поколения могут являться препаратами выбора при лечении больных другими аллергодерматозами, сопровождающимися зудом, например атопическим дерматитом, при этом в ряде случаев пациенты нуждаются в длительной терапии на  $H_1$ -АГП.

3. При длительных курсах терапии антигистаминными препаратами предпочтение следует отдавать наиболее безопасным нс H<sub>1</sub>-АГП, в частности цетиризину и левоцетиризину, показавшим свою безопасность в многочисленных плацебоконтролируемых исследованиях, в том числе у детей раннего возраста.
4. При неэффективности стандартной дозировки нс H<sub>1</sub>-АГП у пациентов с крапивницей рекомендуется повышение суточной дозы. Эффективность и безопасность цетиризина отмечена при увеличении дозировок до 40 мг. Левоцетиризин показывает высокую эффективность и безопасность у пациентов с хронической крапивницей в высокой дозировке (10–20 мг/сут). При первичном решении вопроса о выборе антигистаминного препарата и с учётом информации о недостаточной эффективности одобренных дозировок АГП для купирования обострения крапивницы в анамнезе следует рассмотреть препараты левоцетиризина в качестве

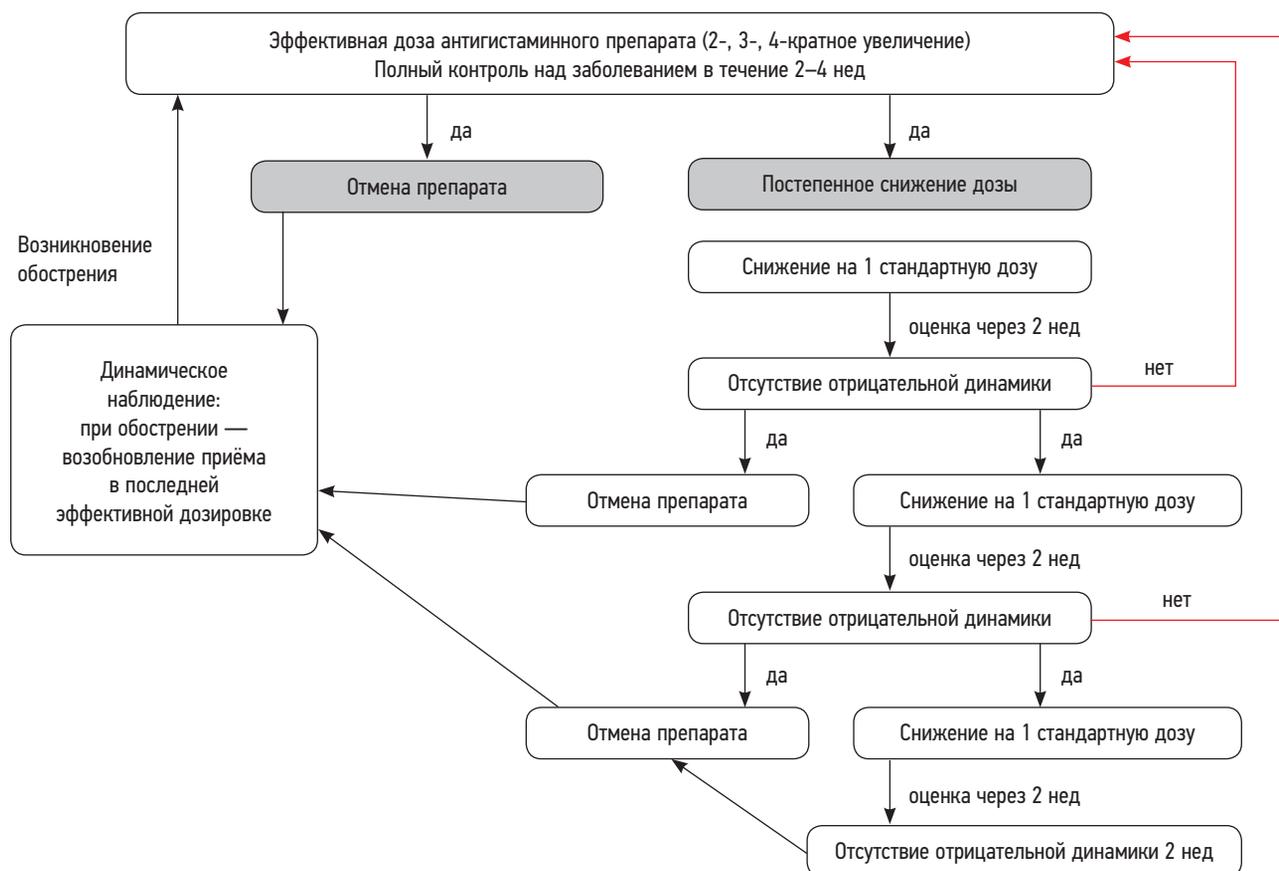
- первого выбора, особенно у коморбидных пациентов, вынужденных на постоянной основе принимать большое количество лекарственных препаратов, а также в педиатрии.
5. Эскалация суточной дозы нс H<sub>1</sub>-АГП может проводиться поэтапно или одномоментно (до четырёхкратной стандартной суточной дозы), что зависит от клинической ситуации.
6. Цетрин (цетиризин), Аллервэй (левоцетиризин) демонстрируют соответствие всем принципам рациональной фармакотерапии: наряду с эффективностью в отношении купирования гистаминопосредованных эффектов, они показывают высокую безопасность и комплаенс. Препараты могут быть использованы в качестве стратегии длительного контроля над заболеванием у пациентов с иммунозависимыми дерматозами, крапивницей. Советом экспертов предложен алгоритм дифференцированного подхода к эскалации и дезэскалации суточной дозы нс H<sub>1</sub>-АГП (рис. 1, 2).



\* Через 1–3 дня при агрессивном течении заболевания

**Рис. 1.** Алгоритм эскалации дозы антигистаминного препарата второго поколения.  
**Примечание.** UAS 7 (Urticaria Activity Score 7) — индекс активности спонтанной крапивницы для оценки тяжести заболевания и результатов лечения.

**Fig. 1.** Algorithm of dose escalation of second generation antihistaminics.  
**Note:** UAS 7 (Urticaria Activity Score 7) index of activity of spontaneous urticaria to assess the severity of the disease and the results of treatment.



**Рис. 2.** Алгоритм деэскалации дозы антигистаминного препарата второго поколения.

**Примечание.** Кратная доза нс  $H_1$ -АГП делится на два приёма в течение дня (утром и вечером).

**Fig. 2.** Algorithm of dose deescalation of second generation antihistaminics.

**Note:** A multiple dose of ns  $H_1$ -AHP is divided into two doses during the day (morning and evening).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценивая антигистаминные препараты второго поколения цетиризин и левоцетиризин, эксперты высказались о научной обоснованности и высоком потенциале эффективности и безопасности применения данных препаратов в качестве стратегии длительного контроля над заболеванием у пациентов с хронической крапивницей и другими аллергодерматозами. Было отмечено, что имеющиеся исследования длительного применения (12–18 мес) и высоких доз (до четырёхкратного увеличения одобренной дозы) проведены по высоким стандартам и подтверждают эффективность и безопасность препаратов. По результатам обсуждения был предложен алгоритм эскалации и деэскалации доз антигистаминных препаратов второго поколения, в том числе у пациентов с хронической крапивницей.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**Конфликт интересов.** Материалы по продукту были предоставлены компанией ООО «Др. Редди'с Лабораторис». Все решения по финальному тексту принимали авторы публикации.

**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).

## ADDITIONAL INFORMATION

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

**Competing interests.** Product materials were provided by Dr. Reddy's Laboratories. All decisions on the final text were made by the authors of the publication.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Holgate S.T., Canonica G.W., Simons F.E. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations // *Clin Exp Allergy*. 2003. Vol. 33. P. 1305–24. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01769.x
2. Левина Ю.Г., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., и др. Клинико-фармакологические особенности применения цетиризина в терапии аллергических болезней у детей // *Педиатрическая фармакология*. 2014. Т. 11, № 3. С. 20–26.
3. Татаурщикова Н.С., Сепиашвили Р.И. Рациональное применение антигистаминных препаратов в клинической практике. Учебно-методическое пособие. Москва: МЕДпресс-информ, 2013. С. 36.
4. Nettis E., Foti C., Ambrifi M., et al. Urticaria: recommendations from the Italian Society of Allergology, Asthma and Clinical Immunology and the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology // *Clin Mol Allergy*. 2020. Vol. 18. P. 8. doi: 10.1186/s12948-020-00123-8
5. Caffarelli C., Paravati F., El Hachem M., et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline // *Ital J Pediatr*. 2019. Vol. 45. P. 101. doi: 10.1186/s13052-019-0695-x
6. Ansotegui I.J., Bernstein J.A., Canonica G.W., et al. Insights into urticaria in pediatric and adult populations and its management with fexofenadine hydrochloride // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022. Vol. 18. P. 41. doi: 10.1186/s13223-022-00677-z
7. Church M.K., Maurer M., Simons F.E., et al.; Global Allergy and Asthma European Network. 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
8. Ashenager M.S., Grgela T., Aragane Y., Kawada A. Inhibition of cytokine-induced expression of T-cell cytokines by antihistamines // *Inv Allergol Clin Immunol*. 2007. Vol. 17, N 1. P. 20–26.
9. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 7. P. 1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
10. Крапивница. Клинические рекомендации. Российское общество аллергологов и клинических иммунологов, Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Союз педиатров России, 2019. 60 с.
11. Атопический дерматит. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России, 2020. 81 с.
12. Jáuregui I., Ferrer M., Montoro J., et al. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007. Vol. 17, Suppl. 2. P. 41–52.
13. Филатова Т.А., Ревякина В.А., Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В. Цетиризин (Парлазин) в лечении атопического дерматита у детей // *Вопросы современной педиатрии*. 2005. Т. 4, № 2. С. 109–112.
14. Ningombam A., Handa S., Srivastava N., et al. Addition of oral fexofenadine to topical therapy leads to a significantly greater reduction in the serum interleukin-31 levels in mild to moderate paediatric atopic dermatitis // *Clin Exp Dermatol*. 2022. Vol. 47, N 4. P. 724–729. doi: 10.1111/ced.15032
15. Gillard M., Christophe B., Wels B., et al. H1-antagonists: receptor affinity versus selectivity // *Inflamm Res*. 2003. Vol. 52, Suppl 1. P. S49–50. doi: 10.1007/s000110300050
16. Гуцин И.С. Полифункциональные противоаллергические возможности антагониста H1-рецепторов — левоцетиризина // *Российский аллергологический журнал*. 2014. № 2. С. 11–24.
17. Corsico A.G., Leonardi S., Licari A., et al. Focus on the cetirizine use in clinical practice: a reappraisal 30 years later // *Multidiscip Respir Med*. 2019. Vol. 14. P. 40. doi: 10.1186/s40248-019-0203-6
18. Гуцин И.С. Антигистаминные препараты. Москва: Aventis Pharma, 2000. 54 с.
19. Guevara-Gutierrez E., Bonilla-Lopez S., Hernández-Arana S., Tlacuilo-Parra A. Safety and efficacy of cetirizine versus cetirizine plus ranitidine in chronic urticaria: double-blind randomized placebo-controlled study // *J Dermatolog Treat*. 2015. Vol. 26, N 6. P. 548–550. doi: 10.3109/09546634.2015.1025031
20. Handa S., Dogra S., Kumar B. Comparative efficacy of cetirizine and fexofenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria // *J Dermatolog Treat*. 2004. Vol. 15, N 1. P. 55–57. doi: 10.1080/09546630310013450
21. Fadel R., Ramboer I., Chatterjee N., et al. Cetirizine inhibits bradykinin-induced cutaneous wheal and flare in atopic and healthy subjects // *Allergy*. 2000. Vol. 55, N 9. P. 888–891. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00322.x
22. Гуцин И.С. Цетиризин — эталон H1-антигистаминного средства // *Препараты и технологии*. 2009. № 5. С. 60–70.
23. Fadel R., David B., Herpin-Richard N., et al. In vivo effects of cetirizine on cutaneous reactivity and eosinophil migration induced by platelet-activating-factor (PAF-acether) in man // *J Allergy Clin Immunol*. 1990. Vol. 86. P. 314–320.
24. Purohit A., Duvernelle C., Melac M., et al. Twenty-four hours of activity of cetirizine and fexofenadine in the skin // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001. Vol. 86, N 4. P. 387–392. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62483-0
25. Purohit A., Melac M., Pauli G., Frossard N. Comparative activity of cetirizine and desloratadine on histamine-induced wheal-and-flare responses during 24 hours // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004. Vol. 92, Issue 6. P. 635–640. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61429-9
26. Sanchez J., Zakzuk J., Cardona R. Prediction of the efficacy of antihistamines in chronic spontaneous Urticaria based on initial suppression of the histamine-induced wheal // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016. Vol. 26. P. 177–184. doi: 10.18176/jiaci.0039
27. Круглова Л.С., Татаурщикова Н.С., Типаева Е.В. Вопросы длительного применения антигистаминных препаратов // *Фарматека*. 2021. Т. 28, № 14. P. 87–93. doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.87-93
28. Grant J.A., Riethuisen J.M., Moulart B., DeVos C. A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002. Vol. 88, N 2. P. 190–197. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61995-3
29. Church D.S., Church M.K. Pharmacology of antihistamines // *World Allergy Organ J*. 2011. Vol. 4, N 3 (Suppl). P. S22–27. doi: 10.1097/WOX.0b013e3181f385d9
30. Kawauchi H., Yanai K., Wang D.Y., et al. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20. P. 213. doi: 10.3390/ijms20010213

31. Potter P.C., Kapp A., Maurer M., et al. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg in chronic idiopathic urticaria patients // *Allergy*. 2009. Vol. 64. P. 596–604. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01893.x
32. Др. Редди's Лабораторис [интернет]. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аллервэй. ЛП-004008-011216. Режим доступа: <https://allerway.ru/instruction/allerway/>. Дата обращения: 15.07.2022.
33. Др. Редди's Лабораторис [интернет]. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аллервэй Экспресс. ЛП-006153. Режим доступа: <https://allerway.ru/instruction/allerway-express/>. Дата обращения: 15.07.2022.
34. Карева Е.Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога // *Русский медицинский журнал*. 2016. № 3. С. 811–816.
35. Др. Редди's Лабораторис [интернет]. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Цетрин. П N013283/01. Режим доступа: <https://cetirine.ru/instrukciya>. Дата обращения: 15.07.2022.
36. Елисютина О.Г., Феденко Е.С. Опыт использования цетиризина при atopическом дерматите // *Российский аллергологический журнал*. 2007. № 5. С. 59–62.
37. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Дата обращения: 15.07.2022.
38. Ненашева Н.М., Шартанова Н.В., Овчинников А.Ю., и др. Сезонный аллергический ринит и его контроль антигистаминными препаратами в условиях амбулаторной практики // *Российский аллергологический журнал*. 2020. Т. 17, № 2. С. 44–52. doi: 10.36691/RJA1370
39. Bachert C., Bousquet J., Canonica G.W., et al.; XPERT Study Group. Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2004. Vol. 114, N 4. P. 838–844. doi: 10.1016/j.jaci.2004.05.070
40. Simons F.E.; Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: an 18-month study // *Pediatr Allergy Immunol*. 2007. Vol. 18, N 6. P. 535–542. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00558.x
41. Diepgen T.L.; Early Treatment of the Atopic Child Study Group. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months // *Pediatr Allergy Immunol*. 2002. Vol. 13, N 4. P. 278–286. doi: 10.1034/j.1399-3038.2002.01047.x
42. Hussein Z., Pitsiu M., Majid O., et al.; ETAC Study Group. Retrospective population pharmacokinetics of levocetirizine in atopic children receiving cetirizine: the ETAC study // *Br J Clin Pharmacol*. 2005. Vol. 59, N 1. P. 28–37. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02242.x
43. Zuberbier T., Bindselev-Jensen C., Canonica W., et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria // *Allergy*. 2006. Vol. 61. P. 321–331. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00962.x
44. Okubo Y., Shigoka Y., Yamazaki M., Tsuboi R. Double dose of cetirizine hydrochloride is effective for patients with urticaria resistant: a prospective, randomized, non-blinded, comparative clinical study and assessment of quality of life // *J Dermatolog Treat*. 2013. Vol. 24, N 2. P. 153–160. doi: 10.3109/09546634.2011.608783
45. Zuberbier T., Aberer W., Burtin B., et al. Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria // *Acta Derm Venereol*. 1995. Vol. 75, N 2. P. 147–149. doi: 10.2340/0001555575147149
46. Castells M., Metcalfe D.D., Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations // *Am J Clin Dermatol*. 2011. Vol. 12, N 4. P. 259–270. doi: 10.2165/11588890-000000000-00000
47. Ständer S., Pereira M.P., Berger T., et al. IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis // *ITCH*. 2020. Vol. 5, N 4. P. 42. doi: 10.1097/itx.0000000000000042
48. Пруриго. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/пруриго-рекомендации-рф/15250>. Дата обращения: 15.07.2022.
49. Staevska M., Popov T.A., Kralimarkova T., et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria // *Am Acad Allergy Asthma Immunol*. 2010. Vol. 125, Issue 3. P. 676–682. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.047
50. Sharma V.K., Gupta V., Pathak M., Ramam M. An open-label prospective clinical study to assess the efficacy of increasing levocetirizine dose up to four times in chronic spontaneous urticaria not controlled with standard dose // *J Dermatolog Treat*. 2017. Vol. 28, N 6. P. 539–543. doi: 10.1080/09546634.2016.1246705
51. Godse K.V. Updosing of antihistamines to improve control of chronic urticaria // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010. Vol. 76, N 1. P. 61–62. doi: 10.4103/0378-6323.58684
52. Huang X., Li Z., Sun R. High-dose levocetirizine for the treatment of refractory chronic spontaneous urticaria and the effect on the serum inositol triphosphate level // *J Int Med Res*. 2019. Vol. 47, N 9. P. 4374–4379. doi: 10.1177/0300060519857768
53. Hulhoven R., Rosillon D., Letiexhe M., et al. Levocetirizine does not prolong the QT/QTc interval in healthy subjects: results from a thorough QT study // *Eur J Clin Pharmacol*. 2007. Vol. 63. P. 1011–1017. doi: 10.1007/s00228-007-0366-5

## REFERENCES

1. Holgate ST, Canonica GW, Simons FE. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1305–1324. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01769.x
2. Levina YuG, Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, et al. Clinical and pharmacological features of the use of cetirizine in the treatment of allergic diseases in children. *Pediatric Pharmacol*. 2014;11(3):20–26. (In Russ).
3. Tataurshchikova NS, Sepiashvili RI. Rational use of antihistamines in clinical practice. Educational and methodical manual. Moscow: MEDpress-inform; 2013. P. 36. (In Russ).
4. Nettis E, Foti C, Ambrifi M, et al. Urticaria: recommendations from the Italian Society of Allergology, Asthma and Clinical Immunology and the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology. *Clin Mol Allergy*. 2020;18:8. doi: 10.1186/s12948-020-00123-8
5. Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr*. 2019;45:101. doi: 10.1186/s13052-019-0695-x
6. Ansoategui IJ, Bernstein JA, Canonica GW, et al. Insights into urticaria in pediatric and adult populations and its management

- with fexofenadine hydrochloride. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022;18:41. doi: 10.1186/s13223-022-00677-z
7. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al.; Global Allergy and Asthma European Network. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy.* 2010;65(4):459–466. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x
8. Ashenager MS, Grgela T, Aragane Y, Kawada A. Inhibition of cytokine-induced expression of T-cell cytokines by antihistamines. *Inv Allergol Clin Immunol.* 2007;17(1):20–26.
9. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73(7):1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
10. Urticaria. Clinical recommendations. Russian Society of Allergologists and Clinical Immunologists, Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists, Union of Pediatricians of Russia; 2019. 60 p. (In Russ).
11. Atopic dermatitis. Clinical recommendations. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists, Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, Union of Pediatricians of Russia; 2020. 81 p. (In Russ).
12. Jáuregui I, Ferrer M, Montoro J, et al. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17(Suppl. 2):41–52.
13. Filatova TA, Revyakina VA, Kondyurina EG, Zelenskaya VV. Cetirizine (Parlazine) in the treatment of atopic dermatitis in children. *Current Pediatrics.* 2005;4(2):109–112. (In Russ).
14. Ningombam A, Handa S, Srivastava N, et al. Addition of oral fexofenadine to topical therapy leads to a significantly greater reduction in the serum interleukin-31 levels in mild to moderate paediatric atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47(4):724–729. doi: 10.1111/ced.15032
15. Gillard M, Christophe B, Wels B, et al. H1 antagonists: receptor affinity versus selectivity. *Inflamm Res.* 2003;52(Suppl. 1):S49–50. doi: 10.1007/s000110300050
16. Gushchin IS. Multifunctional antiallergic capabilities of the H1-receptor antagonist levocetirizine. *Russian Journal of Allergy.* 2014;(2):11–24. (In Russ).
17. Corsico AG, Leonardi S, Licari A, et al. Focus on the cetirizine use in clinical practice: a reappraisal 30 years later. *Multidiscip Respir Med.* 2019;14:40. doi: 10.1186/s40248-019-0203-6
18. Gushchin IS. Antihistamines. Moscow: Aventis Pharma; 2000. 54 p. (In Russ).
19. Guevara-Gutierrez E, Bonilla-Lopez S, Hernández-Arana S, Tlacuilo-Parra A. Safety and efficacy of cetirizine versus cetirizine plus ranitidine in chronic urticaria: double-blind randomized placebo-controlled study. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(6):548–550. doi: 10.3109/09546634.2015.1025031
20. Handa S, Dogra S, Kumar B. Comparative efficacy of cetirizine and fexofenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat.* 2004;15(1):55–57. doi: 10.1080/09546630310013450
21. Fadel R, Ramboer I, Chatterjee N, et al. Cetirizine inhibits bradykinin-induced cutaneous wheal and flare in atopic and healthy subjects. *Allergy.* 2000;55(9):888–891. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00322.x
22. Gushchin IS. Cetirizine — etalon H1-antihistamine. *Drugs and Technologies.* 2009;(5):60–70. (In Russ).
23. Fadel R, David B, Herpin-Richard N, et al. In vivo effects of cetirizine on cutaneous reactivity and eosinophil migration induced by platelet-activating-factor (PAF-acether) in man. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;86:314–320.
24. Purohit A, Duvernelle C, Melac M, et al. Twenty-four hours of activity of cetirizine and fexofenadine in the skin. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86(4):387–392. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62483-0
25. Purohit A, Melac M, Pauli G, Frossard N. Comparative activity of cetirizine and desloratadine on histamine-induced wheal-and-flare responses during 24 hours. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92(6):635–640. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61429-9
26. Sanchez J, Zakzuk J, Cardona R. Prediction of the efficacy of antihistamines in chronic spontaneous Urticaria based on initial suppression of the histamine-induced wheal. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26:177–184. doi: 10.18176/jiaci.0039
27. Kruglova LS, Tataurshchikova NS, Tipaeva EV. Issues of long-term use of antihistamines. *Pharmateca.* 2021;28(14):87–93. (In Russ). doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.87-93
28. Grant JA, Riethuisen JM, Moulart B, DeVos C. A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88(2):190–197. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61995-3
29. Church DS, Church MK. Pharmacology of antihistamines. *World Allergy Organ J.* 2011;4(3 Suppl.): S22–27. doi: 10.1097/WOX.0b013e3181f385d9
30. Kawauchi H, Yanai K, Wang DY, et al. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of non-sedative properties. *Int J Mol Sci.* 2019;20:213. doi: 10.3390/ijms20010213
31. Potter PC, Kapp A, Maurer M, et al. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg in chronic idiopathic urticaria patients. *Allergy.* 2009;64:596–604. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01893.x
32. Dr. Reddy's Laboratories [Internet]. Instructions for the medical use of the drug Allergen. LP-004008-011216. (In Russ). Available from: <https://allerway.ru/instruction/allerway/>. Accessed: 15.07.2022.
33. Dr. Reddy's Laboratories [Internet]. Instructions for the medical use of the drug Allergen Express. LP-006153. (In Russ). Available from: <https://allerway.ru/instruction/allerway-express/>. Accessed: 15.07.2022.
34. Kareva EN. The choice of an antihistamine drug: a pharmacist's view. *Russ Med J.* 2016;(3):811–816. (In Russ).
35. Dr. Reddy's Laboratories [Internet]. Instructions for the medical use of the drug Cetrin. P N013283/01. (In Russ). Available from: <https://cetrine.ru/instrukciya>. Accessed: 15.07.2022.
36. Elisyutina OG, Fedenko ES. Experience of using cetirizine in atopic dermatitis. *Russian Journal of Allergy.* 2007;(5):59–62. (In Russ).
37. State Register of Medicines. (In Russ). Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Accessed: 15.07.2022.
38. Nenashva NM, Shartanova NV, Ovchinnikov AY, et al. Seasonal allergic rhinitis and its control with antihistamines in outpatient practice. *Russian Journal of Allergy.* 2020;17(2):44–52. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1370
39. Bachert C, Bousquet J, Canonica GW, et al.; XPERT Study Group. Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(4):838–844. doi: 10.1016/j.jaci.2004.05.070

- 40.** Simons FE; Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: an 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(6):535–542. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00558.x
- 41.** Diepgen TL; Early Treatment of the Atopic Child Study Group. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(4):278–286. doi: 10.1034/j.1399-3038.2002.01047.x
- 42.** Hussein Z, Pitsiu M, Majid O, et al.; ETAC Study Group. Retrospective population pharmacokinetics of levocetirizine in atopic children receiving cetirizine: the ETAC study. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(1):28–37. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02242.x
- 43.** Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy.* 2006;61:321–331. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00962.x
- 44.** Okubo Y, Shigoka Y, Yamazaki M, Tsuboi R. Double dose of cetirizine hydrochloride is effective for patients with urticaria resistant: a prospective, randomized, non-blinded, comparative clinical study and assessment of quality of life. *J Dermatolog Treat.* 2013;24(2):153–160. doi: 10.3109/09546634.2011.608783
- 45.** Zuberbier T, Aberer W, Burtin B, et al. Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria. *Acta Derm Venereol.* 1995;75(2):147–149. doi: 10.2340/0001555575147149
- 46.** Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12(4):259–270. doi: 10.2165/11588890-000000000-00000
- 47.** Ständer S, Pereira MP, Berger T, et al. IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *ITCH.* 2020;5(4):42. doi: 10.1097/itx.0000000000000042
- 48.** Prurigo. Clinical recommendations. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. (In Russ). Available from: <https://diseases.medelement.com/disease/пруриго-рекомендации-рф/15250>. Accessed: 15.07.2022.
- 49.** Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *Am Acad Allergy Asthma Immunol.* 2010;125(3):676–682. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.047
- 50.** Sharma VK, Gupta V, Pathak M, Ramam M. An open-label prospective clinical study to assess the efficacy of increasing levocetirizine dose up to four times in chronic spontaneous urticaria not controlled with standard dose. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(6):539–543. doi: 10.1080/09546634.2016.1246705
- 51.** Godse KV. Updosing of antihistamines to improve control of chronic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(1):61–62. doi: 10.4103/0378-6323.58684
- 52.** Huang X, Li Z, Sun R. High-dose levocetirizine for the treatment of refractory chronic spontaneous urticaria and the effect on the serum inositol triphosphate level. *J Int Med Res.* 2019;47(9):4374–4379. doi: 10.1177/0300060519857768
- 53.** Hulhoven R, Rosillon D, Letiexhe M, et al. Levocetirizine does not prolong the QT/QTc interval in healthy subjects: results from a thorough QT study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63:1011–1017. doi: 10.1007/s00228-007-0366-5

## ОБ АВТОРАХ

\* **Елисютина Ольга Гурьевна**, д.м.н., в.н.с.;  
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>;  
eLibrary SPIN: 9567-1894; e-mail: el-olga@yandex.ru

**Круглова Лариса Сергеевна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>;  
eLibrary SPIN: 1107-4372; e-mail: kruglovals@mail.ru

**Львов Андрей Николаевич**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3875-4030>;  
eLibrary SPIN: 1053-3290; e-mail: alvov@mail.ru

**Аравийская Елена Роальдовна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6378-8582>;  
eLibrary SPIN: 9094-9688; e-mail: arelenar@mail.ru

**Бакулев Андрей Леонидович**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>;  
eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al\_ba05@mail.ru

**Гаджигороева Аида Гусейхановна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0489-0576>;  
e-mail: aida2010@mail.ru

**Галимова Елена Станиславовна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3788-2284>;  
eLibrary SPIN: 4195-9876; e-mail: lenagalimova@mail.ru

**Данильчева Инна Владимировна**, к.м.н.;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8279-2173>;  
eLibrary SPIN: 4547-3948; e-mail: ivdanylicheva@mail.ru

## AUTHORS' INFO

\* **Olga G. Elisyutina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher;  
address: 24 Kashirskoyw shosse, Moscow, 115522, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>;  
eLibrary SPIN: 9567-1894; e-mail: el-olga@yandex.ru

**Larisa S. Kruglova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>;  
eLibrary SPIN: 1107-4372; e-mail: kruglovals@mail.ru

**Andrey N. Lvov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3875-4030>;  
eLibrary SPIN: 1053-3290; e-mail: alvov@mail.ru

**Elena R. Araviyskaya**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6378-8582>;  
eLibrary SPIN: 9094-9688; e-mail: arelenar@mail.ru

**Andrey L. Bakulev**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>;  
eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al\_ba05@mail.ru

**Aida G. Gadzhigoroeva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0489-0576>;  
e-mail: aida2010@mail.ru

**Elena S. Galimova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3788-2284>;  
eLibrary SPIN: 4195-9876; e-mail: lenagalimova@mail.ru

**Inna V. Danilycheva**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8279-2173>;  
eLibrary SPIN: 4547-3948; e-mail: ivdanylicheva@mail.ru

**Зиганшин Олег Раисович**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>;  
eLibrary SPIN: 5339-2533; e-mail: [ziganshin\\_oleg@mail.ru](mailto:ziganshin_oleg@mail.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](mailto:instimmun@yandex.ru)

**Кохан Муза Михайловна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6353-6644>;  
eLibrary SPIN: 3470-9306; e-mail: [mkokhan@yandex.ru](mailto:mkokhan@yandex.ru)

**Матушевская Елена Владиславовна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4583-0617>;  
eLibrary SPIN: 7430-2112; e-mail: [matushevskaya@mail.ru](mailto:matushevskaya@mail.ru)

**Мигачёва Наталья Бегиевна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>;  
eLibrary SPIN: 1313-9021; e-mail: [nbmigacheva@gmail.com](mailto:nbmigacheva@gmail.com)

**Мурашкин Николай Николаевич**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>;  
eLibrary SPIN: 5906-9724; e-mail: [m\\_nn2001@mail.ru](mailto:m_nn2001@mail.ru)

**Немчанинова Ольга Борисовна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5961-6980>;  
eLibrary SPIN: 5658-9359; e-mail: [obnemchaninova@mail.ru](mailto:obnemchaninova@mail.ru)

**Ненашева Наталья Михайловна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;  
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: [1444031@gmail.com](mailto:1444031@gmail.com)

**Олисова Ольга Юрьевна**, д.м.н., профессор, член-корр. РАН;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;  
eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: [olisovaolga@mail.ru](mailto:olisovaolga@mail.ru)

**Павлинова Елена Борисовна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6444-1871>;  
eLibrary SPIN: 3129-9420; e-mail: [123elena@mail.ru](mailto:123elena@mail.ru)

**Притуло Ольга Александровна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>;  
eLibrary SPIN: 2988-8463; e-mail: [55550256@mail.ru](mailto:55550256@mail.ru)

**Репецкая Марина Николаевна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-4296>;  
eLibrary SPIN: 4293-6683; e-mail: [proffrep@yandex.ru](mailto:proffrep@yandex.ru)

**Самцов Алексей Викторович**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9458-087>;  
eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: [avsamtsov@mail.ru](mailto:avsamtsov@mail.ru)

**Сидоренко Ольга Анатольевна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7387-2497>;  
eLibrary SPIN: 2209-0521; e-mail: [ola\\_ps@mail.ru](mailto:ola_ps@mail.ru)

**Снарская Елена Сергеевна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>;  
eLibrary SPIN: 3785-7859; e-mail: [snarskaya-dok@mail.ru](mailto:snarskaya-dok@mail.ru)

**Соколовский Евгений Владиславович**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>;  
eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: [s40@mail.ru](mailto:s40@mail.ru)

**Тамразова Ольга Борисовна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>;  
eLibrary SPIN: 5476-8497; e-mail: [anait\\_tamrazova@mail.ru](mailto:anait_tamrazova@mail.ru)

**Татаурщикова Наталья Станиславовна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3486-8188>;  
eLibrary SPIN: 4992-3581; e-mail: [natalytataur@yandex.ru](mailto:natalytataur@yandex.ru)

**Oleg R. Ziganshin**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>;  
eLibrary SPIN: 5339-2533; e-mail: [ziganshin\\_oleg@mail.ru](mailto:ziganshin_oleg@mail.ru)

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

**Muza M. Kokhan**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6353-6644>;  
eLibrary SPIN: 3470-9306; e-mail: [mkokhan@yandex.ru](mailto:mkokhan@yandex.ru)

**Elena V. Matushevskaya**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4583-0617>;  
eLibrary SPIN: 7430-2112; e-mail: [matushevskaya@mail.ru](mailto:matushevskaya@mail.ru)

**Natalia B. Migacheva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>;  
eLibrary SPIN: 1313-9021; e-mail: [nbmigacheva@gmail.com](mailto:nbmigacheva@gmail.com)

**Nikolay N. Murashkin**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>;  
eLibrary SPIN: 5906-9724; e-mail: [m\\_nn2001@mail.ru](mailto:m_nn2001@mail.ru)

**Olga B. Nemchaninova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5961-6980>;  
eLibrary SPIN: 5658-9359; e-mail: [obnemchaninova@mail.ru](mailto:obnemchaninova@mail.ru)

**Natalia M. Nenasheva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;  
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: [1444031@gmail.com](mailto:1444031@gmail.com)

**Olga Yu. Olosova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;  
eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: [olisovaolga@mail.ru](mailto:olisovaolga@mail.ru)

**Elena B. Pavlinova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6444-1871>;  
eLibrary SPIN: 3129-9420; e-mail: [123elena@mail.ru](mailto:123elena@mail.ru)

**Olga A. Pritulo**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>;  
eLibrary SPIN: 2988-8463; e-mail: [55550256@mail.ru](mailto:55550256@mail.ru)

**Marina N. Repetskaya**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-4296>;  
eLibrary SPIN: 4293-6683; e-mail: [proffrep@yandex.ru](mailto:proffrep@yandex.ru)

**Alexey V. Samtsov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9458-087>;  
eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: [avsamtsov@mail.ru](mailto:avsamtsov@mail.ru)

**Olga A. Sidorenko**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7387-2497>;  
eLibrary SPIN: 2209-0521; e-mail: [ola\\_ps@mail.ru](mailto:ola_ps@mail.ru)

**Elena S. Snarskaya**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>;  
eLibrary SPIN: 3785-7859; e-mail: [snarskaya-dok@mail.ru](mailto:snarskaya-dok@mail.ru)

**Evgeny V. Sokolovskiy**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>;  
eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: [s40@mail.ru](mailto:s40@mail.ru)

**Olga B. Tamrazova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>;  
eLibrary SPIN: 5476-8497; e-mail: [anait\\_tamrazova@mail.ru](mailto:anait_tamrazova@mail.ru)

**Natalia S. Tataurshchikova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3486-8188>;  
eLibrary SPIN: 4992-3581; e-mail: [natalytataur@yandex.ru](mailto:natalytataur@yandex.ru)

**Феденко Елена Сергеевна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>;  
eLibrary SPIN: 5012-7242; e-mail: efedks@gmail.com

**Федотова Наталья Викторовна**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0631-7212>;  
eLibrary SPIN: 2002-2618; e-mail: nfedotova23@mail.ru

**Шартанова Наталья Валерьевна**, д.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1197-9002>;  
eLibrary SPIN: 6483-8901; e-mail: nshartanova@yandex.ru

**Юсупова Луиза Афгатовна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8937-2158>;  
eLibrary SPIN: 5743-6872; e-mail: yuluizadoc@hotmail.com

**Elena S. Fedenko**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>;  
eLibrary SPIN: 5012-7242; e-mail: efedks@gmail.com

**Natalia V. Fedotova**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0631-7212>;  
eLibrary SPIN: 2002-2618; e-mail: nfedotova23@mail.ru

**Natalia V. Shartanova**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1197-9002>;  
eLibrary SPIN: 6483-8901; e-mail: nshartanova@yandex.ru

**Luiza A. Yusupova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8937-2158>;  
eLibrary SPIN: 5743-6872; e-mail: yuluizadoc@hotmail.com

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1567>

# Клинический случай аллергии на титановое покрытие имплантированного кардиовертера-дефибриллятора у пациента 14 лет

Н.В. Есакова, С.А. Термосесов, М.А. Школьников, А.Н. Пампура

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

## АННОТАЦИЯ

В настоящее время титан широко используется в имплантатах, в частности в таких кардиоресинхронизирующих устройствах, как кардиовертеры-дефибрилляторы, поскольку хорошо переносится пациентами и редко становится причиной аллергических реакций. Диагностика аллергии на титан крайне затруднительна в связи с низкой информативностью доступных аллергологических тестов к данному металлу. По мнению специалистов, ложноотрицательные результаты кожных аппликационных тестов с титаном могут быть связаны с использованием в аллерготестировании не чистого металла, а его соединения с хлором — тетрахлорида титана. Применение глюкокортикоидов в терапии аллергических реакций на компоненты имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора носит временный характер и не исключает рецидивов воспаления. Основным лечением пациентов в таких случаях является замена имплантируемой системы на аппарат из максимально гипоаллергенных материалов.

В настоящей статье описывается клинический случай аллергии на кардиостимулятор с титановым покрытием, имплантированный 14-летнему пациенту. В ходе диагностики гиперчувствительности к титану впервые зафиксированы высокие уровни эозинофильного катионного протеина и триптазы непосредственно в очаге воспаления наряду с нормальными значениями данных показателей в сыворотке крови. Сделан вывод, что концентрация эозинофильного катионного протеина и триптазы в очаге воспаления представляется перспективным маркером при диагностике аллергии на металл и требует дальнейших исследований.

Своевременная диагностика аллергии на титан и реимплантация кардиостимулятора с золотым покрытием предотвращает развитие рецидивов воспалительных изменений в ложе кардиостимулятора, снижает риск инфекционных осложнений и существенно улучшает прогноз для пациента.

**Ключевые слова:** кардиостимулятор; титан; аллергия; триптаза; эозинофильный катионный протеин.

## Как цитировать

Есакова Н.В., Термосесов С.А., Школьников М.А., Пампура А.Н. Клинический случай аллергии на титановое покрытие имплантированного кардиовертера-дефибриллятора у пациента 14 лет // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 3. С. 404–409. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1567>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1567>

## A case of titanium-coated pacemaker allergy in a 14-year-old patient

Natalia V. Esakova, Sergey A. Termosesov, Maria A. Shkolnikova, Alexander N. Pampura

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Currently, titanium is widely used in implants, particularly in cardioresynchronizing devices, such as pacemakers, because it is well tolerated by patients and rarely causes allergic reactions. The low informative value of the allergy testing for titanium makes its allergy diagnosis difficult. Experts reported that false negative results of skin application tests with titanium may be associated with the use of titanium tetrachloride in allergy testing, which is not pure metal. The use of glucocorticoids in treating pacemaker component-related allergy is temporary and does not exclude recurrence of inflammation. The main treatment for patients is the replacement of the implantable system with a device made of the most hypoallergenic materials. The present paper describes a case of a 14-year-old patient with an allergy to a titanium-coated pacemaker. This is the first time eosinophil cationic protein and tryptase are detected at the inflammation site while diagnosing allergy to a titanium-coated pacemaker. This study concludes that the level of eosinophilic cationic protein and tryptase in the inflammation site is a promising marker in metal allergy diagnosis and requires further research.

Timely diagnosis of titanium allergy and the reimplantation of a gold-coated pacemaker prevent the recurrence of inflammatory changes in the area of pacemaker insertion and infectious complications, thereby significantly improving patient prognosis.

**Keywords:** pacemaker; titanium; allergy; tryptase; eosinophilic cationic protein.

### To cite this article

Esakova NV, Termosesov SA, Shkolnikova MA, Pampura AN. A case of titanium-coated pacemaker allergy in a 14-year-old patient. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(3):404–409. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1567>

## BACKGROUND

Hypersensitivity to the components of implantable cardioverter-defibrillator (ICD) is extremely rare. In 1970, S. Raque et al. [1] first described a case of ICD-induced dermatitis whereupon isolated reports of local and systemic allergic reactions to ICD began to appear in the literature [2–7]. Any component of the ICD system can act as an allergen in this situation, including titanium, nickel, mercury, epoxy resin, polyurethane, cadmium, chromates, cobalt, silicone, polytetrafluoroethylene, and others. A wide range of various materials in ICD systems, combined with low diagnostic efficacy of allergological examination in this group of patients, creates great difficulties in characterizing such allergic reactions.

In this report, we present our own observation of the development of an allergic reaction to titanium coating of an ICD device implanted in a 14-year-old patient.

## CASE REPORT

### Clinical presentation

*From medical history.* Since 2009, the Department of Pediatric Cardiology and Arrhythmology of the Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University Research Clinical Institute of Pediatrics of the Russian Ministry of Health has been monitoring a 14-year-old boy. The boy has been diagnosed with “hereditary long QT syndrome, syncopal form, transient I–III degree atrioventricular block (AV block).” Given the family history (sudden cardiac death of a sibling), the life-threatening nature of arrhythmia, the past syncope episodes, and the impossibility of prescribing an adequate dose of  $\beta$ -adrenergic blockers due to I–III degree AV block, in June 2009, the child underwent an implantation of automatic ICD (Virtuoso DR, Medtronic, USA) followed by the prescription of optimal therapy with  $\beta$ -blockers.

In September 2012, the child was readmitted with complaints of pain and erythema in the ICD bed area. During the examination, signs of an incipient decubitus of the ICD bed were identified. Accordingly, the boy underwent revision, debridement, and formation of a new ICD bed, with the previous ICD being implanted and connected to the electrodes.

*During examination.* After 3 months (at the end of December 2012), the boy was admitted to our clinic with complaints of redness, swelling, and pain in the ICD bed area. The examination in the left deltopectoral area revealed pronounced edema, fluctuation, and trophic changes in the skin over the ICD bed, and therefore, in January 2013, the patient underwent removal of the ICD system. Upon examining the ICD bed, signs of aseptic inflammation with necrotic changes and lysis of surrounding tissues were detected.

### Diagnostic results

The patient underwent a full range of bacteriological, virological, and immunological examinations, as well as pathological ICD bed tissue biopsy examination, during which the infectious nature of the inflammatory process was excluded.

The patient was referred for consultation to the Department of Allergology and Clinical Immunology to rule out a possible allergic nature of the inflammatory process. In the child's personal and family history, there were no indications of allergic diseases, such as reactions upon contact with metal items, drugs, and food.

Allergen ImmunoCAP tests (Sweden) did not detect class E immunoglobulins (IgE) in the mixture of allergens screening panel (Phadiatop: tree pollen, grass, pet hair allergens, house dust mites, and mold) in the patient's blood serum; the serum eosinophilic cationic protein level was 11.3  $\mu\text{g/l}$  (normal range: 5.5–13.3), and the tryptase level was 4.87  $\mu\text{g/l}$  (normal range: 3.8–11.4).

A high concentration of eosinophilic cationic protein and tryptase 200 and 120  $\mu\text{g/l}$ , respectively, was found in the supernatant of centrifuged (5,000 g, 15 min) exudate from the inflammatory focus in the ICD bed area.

At the second stage of examination, a 3-day application skin test was performed using a set of samples of all the materials ICD is composed of (this set was requested directly from the ICD manufacturer). All skin tests were negative.

### Diagnosis

Considering the history of repeated occurrence of delayed inflammation of the ICD bed after its implantation, extremely high levels of eosinophilic cationic protein and tryptase in the inflammation focus exudate, and the absence of objective data in favor of the infectious nature of inflammation, the patient's condition was a delayed-type allergic reaction to the titanium coating of the ICD.

### Treatment and outcomes

Reimplantation of ICD with gold-plated generator is recommended.

After 2 months of ICD removal, the child underwent reimplantation of gold-plated ICD (Consulta CRT-D, Medtronic, USA). The postoperative period proceeded without any complications.

During the next 8 years of patient observation, there were no recurrences of inflammatory changes in the ICD system area.

## DISCUSSION

Currently, titanium is widely used in implants, including ICDs, because it is well tolerated by patients and rarely causes allergic reactions. Skin application tests with titanium have low sensitivity and, as a result, low diagnostic efficacy of allergy to this metal. In this regard, in our clinical case, negative results of skin application tests with titanium did not justify the exclusion of allergy diagnosis. Such observations may be associated with the use of titanium tetrachloride in

allergy testing, which, because of its strong dilution, can yield a false negative result, according to a number of authors [4, 8].

A work of R. Yamauchi et al. [9] was able to document a positive reaction during skin scarification tests with patients' blood serum that had previously been incubated with titanium particles for 1 month, while skin patch tests with titanium were also negative. In addition, there is evidence that hypersensitivity to titanium, particularly in dental implants, is not associated with the adaptive immune system activation, but is a consequence of a nonspecific pro-inflammatory reaction induced by the hyper-reactivity of macrophages to metal nanoparticles [10]. In this regard, when titanium allergy is suspected, the expediency of performing and interpreting standard allergological tests is controversial, while clinical signs of inflammation (edema, hyperemia, exudation, etc.) in the implant area remain the leading diagnostic criterion.

Tryptase is a neutral serine protease contained in mast cells' secretory granules; therefore, tryptase blood plasma level is a specific marker reflecting their activation during the development of allergic response. In turn, serum concentration of eosinophilic cationic protein, one of the main mediators of eosinophils released from their granules, can also be an informative nonspecific marker of eosinophil activation, specifically in various allergic diseases. In our clinical case, along with negative results of allergy screening, the concentration of eosinophilic cationic protein and tryptase in patient's blood serum was within the normal range, while in the inflammatory focus exudate, it was extremely high. In our opinion, high levels of mast cell degranulation and eosinophil activation markers determine the local inflammatory response in ICD bed and may hold some diagnostic value in verifying hypersensitivity to titanium. Such observations are first described in our work and have not previously been found in the literature. In this regard, the detection of eosinophilic cationic protein and tryptase levels in inflammation focus in the diagnosis of metal allergy appears promising and requires further research.

Use of glucocorticosteroids in the treatment of allergic reactions to ICD components will help relieve acute symptoms in the skin and mucous membranes (erythema, edema, and hyperemia) [11]. However, the effect is certainly temporary and does not eliminate the recurrence of inflammation. The main treatment of patients in this situation is the removal and replacement of the ICD system with a device consisting of the most hypoallergenic materials, and gold-plated ICD devices can act as an alternative in this case [4, 5, 7]. Gold has high biocompatibility, anti-inflammatory, and

bactericidal properties; thus, it is one of the main materials to consider upon choosing implants for patients with high risk of developing allergies, including allergy to titanium. In the presented case, in a patient with hypersensitivity to titanium-plated ICD, gold-plated ICD was used as an alternative. It is extremely important to note that after the replacement of the pacemaker, long-term monitoring of the patient's condition is necessary, since an allergic reaction to the metal is usually delayed. In this study, during the 8-year follow-up period after reimplantation of the ICD device with gold coating, there were no recurrences of inflammatory changes in the ICD system area, which indicates the correct diagnostic search algorithm, timely diagnosis verification, and optimal selection of patient management tactics.

## CONCLUSION

Thus, despite the considerably good tolerance of titanium medical devices, allergic reactions to this metal are possible in routine clinical practice, which is confirmed by the presented clinical case.

The diagnosis of hypersensitivity to titanium is extremely difficult, and in this regard, assessment of history and clinical evidence is the leading criterion, the use of standard allergological tests is not always justified and conclusive, which demonstrates the relevance of the search for new promising diagnostic methods and markers.

A timely and correct diagnosis is of decisive importance in the choice of management tactics for this group of patients and significantly improves the patient's prognosis.

## 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.** 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. N.V. Esakova, S.A. Termosov, M.A. Shkolnikova, A.N. Pampura — the concept and design of the article; N.V. Esakova, S.A. Termosov, A.N. Pampura — collecting information and writing the text; S.A. Termosov, M.A. Shkolnikova, A.N. Pampura — editing by.

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

## REFERENCES

1. Raque C, Goldschmidt H. Dermatitis associated with an implanted cardiac pacemaker. *Arch Dermatol.* 1970;102(6):646–649.
2. Peters MS, Schroeter AL, van Hale HM, Broadbent JC. Pacemaker contact sensitivity. *Contact Dermatitis.* 1984;11(4):214–218. doi: 10.1111/j.1600-0536.1984.tb00986.x
3. Hayes DL, Loesl K. Pacemaker component allergy: case report and review of the literature. *J Interv Card Electrophysiol.* 2002; 6(3):277–278. doi: 10.1023/a:1019518005809
4. Syburra T, Schurr U, Rahn M, et al. Gold-coated pacemaker implantation after allergic reactions to

- pacemaker compounds. *Europace*. 2010;12(5):749–750. doi: 10.1093/europace/eup411
5. Goli A, Shroff S, Osman MN, Luke J. A case of gold-coated pacemaker for pacemaker allergy. *J Inn Card Rhythm Management*. 2012;3:944–947. doi: 10.19102/icrm.2012.0309
6. Stringer BF, Henry LF, Mago S, et al. Severe erythroderma secondary to permanent pacemaker allergy. *Heart Rhythm Case Reports*. 2021;7(4):207–210. doi: 10.1016/j.hrcr.2020.12.010
7. Biplab KS, Aakash M, Scott B. Asthma from allergy to titanium in a cardiac pacemaker. *Ann Int Med*. 2020;172(12):837–838. doi: 10.7326/L19-0647
8. Dery JP, Gilbert M, O'Hara G, et al. Pacemaker contact sensitivity: case report and review of the literature. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25(5):863–865. doi: 10.1046/j.1460-9592.2002.t01-1-00863.x
9. Yamauchi R, Morita A, Tsuji T. Pacemaker dermatitis from titanium. *Contact Dermatitis*. 2000;42(1):52–53.
10. Müller-Heupt LK, Schiegnitz E, Kaya S, et al. Diagnostic tests for titanium hypersensitivity in implant dentistry: a systematic review of the literature. *Int J Implant Dent*. 2022;8(1):29. doi: 10.1186/s40729-022-00428-0
11. Skoet R, Tollund C, Bloch-Thomsen PE. Epoxy contact dermatitis due to pacemaker compounds. *Cardiology*. 2003;99(2):112. doi: 10.1159/000069721

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Raque C., Goldschmidt H. Dermatitis associated with an implanted cardiac pacemaker // *Arch Dermatol*. 1970. Vol. 102, N 6. P. 646–649.
2. Peters M.S., Schroeter A.L., van Hale H.M., Broadbent J.C. Pacemaker contact sensitivity // *Contact Dermatitis*. 1984. Vol. 11, N 4. P. 214–218. doi: 10.1111/j.1600-0536.1984.tb00986.x
3. Hayes D.L., Loesl K. Pacemaker component allergy: case report and review of the literature // *J Interv Card Electrophysiol*. 2002. Vol. 6, N 3. P. 277–278. doi: 10.1023/a:1019518005809
4. Syburra T., Schurr U., Rahn M., et al. Gold-coated pacemaker implantation after allergic reactions to pacemaker compounds // *Europace*. 2010. Vol. 12, N 5. P. 749–750. doi: 10.1093/europace/eup411
5. Goli A., Shroff S., Osman M.N., Luke J. A case of gold-coated pacemaker for pacemaker allergy // *J Inn Card Rhythm Management*. 2012. Vol. 3. P. 944–947. doi: 10.19102/icrm.2012.0309
6. Stringer B.F., Henry L.F., Mago S., et al. Severe erythroderma secondary to permanent pacemaker allergy // *Heart Rhythm Case Reports*. 2021. Vol. 7, N 4. P. 207–210. doi: 10.1016/j.hrcr.2020.12.010
7. Biplab K.S., Aakash M., Scott B. Asthma from allergy to titanium in a cardiac pacemaker // *Ann Int Med*. 2020. Vol. 172, N 12. P. 837–838. doi: 10.7326/L19-0647
8. Dery J.P., Gilbert M., O'Hara G., et al. Pacemaker contact sensitivity: case report and review of the literature // *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002. Vol. 25, N 5. P. 863–865. doi: 10.1046/j.1460-9592.2002.t01-1-00863.x
9. Yamauchi R, Morita A, Tsuji T. Pacemaker dermatitis from titanium // *Contact Dermatitis*. 2000. Vol. 42, N 1. P. 52–53.
10. Müller-Heupt L.K., Schiegnitz E., Kaya S., et al. Diagnostic tests for titanium hypersensitivity in implant dentistry: a systematic review of the literature // *Int J Implant Dent*. 2022. Vol. 8, N 1. P. 29. doi: 10.1186/s40729-022-00428-0
11. Skoet R., Tollund C., Bloch-Thomsen P.E. Epoxy contact dermatitis due to pacemaker compounds // *Cardiology*. 2003. Vol. 99, N 2. P. 112. doi: 10.1159/000069721

## AUTHORS' INFO

\* **Natalia V. Esakova**, MD, Cand. Sci. (Med.),  
Senior Research Associate;  
address: 2 Taldomskaya st., 125412, Moscow, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8792-2670>;  
eLibrary SPIN: 6924-9726; e-mail: env007@rambler.ru

**Sergey A. Termosesov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2466-7865>;  
eLibrary SPIN: 5785-5776; e-mail: stermosesov@pedklin.ru

**Maria A. Shkolnikova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7115-0186>;  
eLibrary SPIN: 9051-7107; e-mail: m\_shkolnikova@pedklin.ru

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

## ОБ АВТОРАХ

\* **Есакова Наталья Владиславовна**, к.м.н., с.н.с.;  
адрес: Россия, 125412, Москва,  
ул. Талдомская, д. 2;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8792-2670>;  
eLibrary SPIN: 6924-9726; e-mail: env007@rambler.ru

**Термосесов Сергей Артурович**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2466-7865>;  
eLibrary SPIN: 5785-5776; e-mail: stermosesov@pedklin.ru

**Школьникова Мария Александровна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7115-0186>;  
eLibrary SPIN: 9051-7107; e-mail: m\_shkolnikova@pedklin.ru

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

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1563>

## Фиксированная лекарственная эритема в ответ на приём цефтриаксона у пациента с общей вариабельной иммунной недостаточностью

А.С. Шубина, Т.Н. Мясникова, Е.А. Фролов, В.В. Смирнов, Е.А. Латышева

Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация

### АННОТАЦИЯ

Нежелательные лекарственные реакции являются одной из самых сложных и трудно диагностируемых проблем в современной практике врача аллерголога-иммунолога.

В статье представлен клинический случай пациента, страдающего врождённой патологией иммунной системы — общей вариабельной иммунной недостаточностью, с дебютом основного заболевания во взрослом возрасте, наличием множества инфекционных, структурных и иммунных осложнений, у которого отмечались нежелательные реакции в виде фиксированной лекарственной эритемы на фоне проведения жизненно необходимой для него антибактериальной терапии цефтриаксоном. Подробно описаны основные сведения о данном типе лекарственной аллергии, структурные особенности антибактериальных препаратов из группы цефалоспоринов и их перекрёстная реактивность. В процессе постановки диагноза проведено поэтапное тестирование с лекарственными препаратами: местный провокационный аппликационный тест и провокационный дозируемый тест, который является золотым стандартом для подобного рода диагностики. По результатам тестирования подтверждены диагноз фиксированной лекарственной эритемы на цефтриаксон и отсутствие перекрёстного реагирования на другие цефалоспорины. Составленные индивидуальные рекомендации позволили запретить применение всего лишь одного лекарственного препарата (цефтриаксон), что для пациента с первичным иммунодефицитом является особенно важным.

**Ключевые слова:** лекарственная аллергия; фиксированная лекарственная эритема; цефтриаксон; провокационное тестирование; первичный иммунодефицит.

### Как цитировать

Шубина А.С., Мясникова Т.Н., Фролов Е.А., Смирнов В.В., Латышева Е.А. Фиксированная лекарственная эритема в ответ на приём цефтриаксона у пациента с общей вариабельной иммунной недостаточностью // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 3. С. 410–420. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1563>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1563>

## Ceftriaxone induced fixed drug eruption in patient with common variable immunodeficiency

Alina S. Shubina, Tatiana N. Myasnikova, Evgeny A. Frolov, Valery V. Smirnov, Elena A. Latysheva

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

### ABSTRACT

Adverse drug reactions are one of the most complex and difficult diagnostic problems in the practice of allergists and clinical immunologists. This article presents a clinical case of a patient with an inborn error of immunity, known as common variable immune deficiency with the onset of the disease in adulthood and the presence of numerous infectious, structural, and immune complications. The patient had an adverse drug reaction represented by fixed drug eruption to the vital antibiotic therapy with ceftriaxone. We provide detailed information about this type of drug allergy and the structural features of cephalosporins and their cross-reactivity. In the diagnostic process, we ran phased drug allergy testing, including patch tests and a dose provocative test, which is considered a gold standard for this type of diagnostics. The diagnosis of fixed drug eruption to ceftriaxone and the absence of cross-reactivity to other cephalosporins in this patient were confirmed based on test results. Prohibiting the use of only one drug (ceftriaxone), which is especially important for a patient with primary immunodeficiency was made possible due to the compiled individual recommendations.

**Keywords:** drug allergy; fixed drug eruption; ceftriaxone; drug provocation tests; primary immunodeficiency.

### To cite this article

Shubina AS, Myasnikova TN, Frolov EA, Smirnov VV, Latysheva EA. Ceftriaxone induced fixed drug eruption in patient with common variable immunodeficiency. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(3):410–420. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1563>

Received: 20.07.2022

Accepted: 01.09.2022

Published: 08.09.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Нежелательные лекарственные реакции представляют собой любые непредвиденные и вредные для организма реакции, возникающие в результате применения лекарственного препарата в терапевтических дозах, что представляет дальнейший риск при повторном использовании данного лекарственного препарата и требует специфической терапии, изменения дозы лекарственного препарата или его отмены [1].

Лекарственная аллергия — это нежелательная лекарственная реакция, которая возникает вследствие гиперчувствительности организма к лекарственному препарату и в формировании которой участвуют иммунные механизмы [2].

Более чем у 7% населения нашей планеты развиваются нежелательные лекарственные реакции [3], из них 1/6 часть приходится на долю лекарственной гиперчувствительности, что является важной проблемой здравоохранения во всём мире [4].

Реакции лекарственной гиперчувствительности классифицируются как реакции немедленного и замедленного типа. Объект исследования данной публикации — фиксированная лекарственная эритема (ФЛЭ) — относится к замедленным реакциям. К реакциям, развивающимся по механизму замедленной гиперчувствительности, относятся также макулопапулёзная экзантема, контактный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона и др.

Случаи ФЛЭ описываются с конца XIX в. ФЛЭ встречается практически одинаково часто у мужчин и женщин, может возникать в любом возрасте [5]. По данным исследования [6], проведённого в 2005–2010 гг., у 94 (3%) госпитализированных пациентов из 2801 наблюдалось развитие нежелательных лекарственных реакций с поражением кожи и только в 1% случаев — ФЛЭ.

По данным Т.С. Романовой [7], в период с 2014 по 2017 г. было проконсультировано 1100 пациентов с направительным диагнозом лекарственной непереносимости, после сбора фармакологического анамнеза лекарственная гиперчувствительность замедленного типа была заподозрена у 152 (14%) пациентов, из них у 41 (27%) подтверждён диагноз ФЛЭ.

ФЛЭ представляет собой эритему округлой формы с чёткими границами. При повторном приёме причинно-значимого лекарственного препарата эритема возникает на том же месте. Вначале очаг поражения отличается медно-красным цветом, а затем на его месте развивается длительно существующая серовато-голубая гиперпигментация. С каждым рецидивом высыпания локализуются на тех же местах и могут распространяться на ранее нетронутые участки кожи. Возможно развитие распространённой фиксированной эритемы, включая тяжёлые формы ФЛЭ. При таких формах наблюдаются буллёзное поражение кожи, поражение слизистых оболочек и, как правило, возможны системные

проявления, такие как слабость, лихорадка, боли в суставах, тошнота. В этих случаях необходимо проводить дифференциальную диагностику с синдромом Стивенса–Джонсона и другими буллёзными дерматозами [8].

Патогенез ФЛЭ до конца не изучен, однако рассматривается связь с CD8+ Т-клетками памяти, которые в спокойном состоянии находятся в базальном слое эпидермиса очагов ФЛЭ [9]. В течение нескольких часов после применения причинно-значимого препарата CD8+ Т-клетки перемещаются в верхние слои эпидермиса, начинают продуцировать цитокины интерферон гамма (IFN- $\gamma$ ), фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), в результате чего приобретают фенотип естественных клеток-киллеров, экспрессирующих CD56 и цитотоксические вещества — гранзимы и перфорины. Последующая цитотоксическая активность этих клеток приводит к повреждению эпидермиса, наблюдаемому при ФЛЭ [10]. В это же время регуляторные Т-клетки CD4+ Foxp3+ мигрируют в эпидермис, ограничивая повреждение, наносимое Т-клетками CD8+. Продукция ими противовоспалительного цитокина IL-10 обуславливает ограниченный характер ФЛЭ. По завершении острой фазы ФЛЭ клетки CD8+ теряют фенотип естественных киллеров и остаются в состоянии покоя в базальном слое эпидермиса [9].

Существует множество разных агентов, способных индуцировать лекарственную гиперчувствительность замедленного типа. По нашим данным, среди наиболее значимых причин можно выделить приём антибактериальных препаратов, в частности бета-лактамов. Из бета-лактамов чаще всего фактором развития лекарственной гиперчувствительности замедленного типа выступают аминопенициллины [7].

Спектр причинно-значимых препаратов, способных индуцировать ФЛЭ, несколько отличается в разных странах. Анализируя данные собственных наблюдений, чаще всего ФЛЭ развивается на барбитураты и унитиол (Зорекс). В своей практике мы сталкивались также с ФЛЭ на сульфаниламиды, флуконазол, умифеновир (Арбидол), римантадин, мелоксикам, метамизол натрия и др. [8]. Считается, что внутривенное контрастирование и вакцина против гриппа также способны индуцировать ФЛЭ [11, 12].

К антибактериальным препаратам, способным индуцировать ФЛЭ, относятся сульфаниламиды, тетрациклины, фторхинолоны, бета-лактамы и др.

Бета-лактамы имеют общее в структуре четырёхчленное бета-лактамовое кольцо, которое у пенициллинов сочленено с тиазолидиновым кольцом, у цефалоспоринов — с дигидротиазининовым кольцом, у карбапенемов — с дигидропиррольным кольцом.

Пенициллины и монобактамы имеют одну боковую цепь (R1), а цефалоспорины и карбапенемы — по две (R1 и R2): при замене боковых цепей на R1 или R2 получают разные антибиотики.

Среди цефалоспоринов цепь R1 имеет сходство с пенициллинами только у цефалоспоринов I и II поколения,

у цефалоспоринов III и IV поколения она представлена качественно другим химическим соединением (амино-тиазол-оксим группой) [13].

По химической структуре, в частности по идентичности боковых цепей, выделяют несколько групп бета-лактамовых антибиотиков (таблица) [14].

В практике врачей различных специальностей среди наиболее применяемых антибактериальных препаратов указываются цефалоспорины III–IV поколения. Так, цефтриаксон в ряде стран является самым распространённым цефалоспорином для внутривенного или внутримышечного применения [15].

Цефтриаксон (рис. 1) — цефалоспориновый антибиотик III поколения широкого спектра действия для парентерального введения. Бактерицидная активность обусловлена подавлением синтеза клеточной стенки бактерий (нарушает синтез муреина). Отличается устойчивостью к действию большинства бета-лактамаз грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов.

В мировой литературе описаны различные реакции гиперчувствительности на цефтриаксон. Для данного препарата, как и для всей группы цефалоспоринов, наиболее характерными являются реакции немедленного типа [16]. Однако в наше поле зрения попал пациент с реакцией

**Таблица.** Группы β-лактамовых антибиотиков<sup>a</sup> (адаптировано из [14])

**Table.** Groups of β-lactam antibiotics<sup>a</sup> (adapted from [14])

Идентичные боковые цепи / возможна перекрёстная реактивность внутри группы <sup>b</sup>		Разные боковые цепи / маловероятная перекрёстная реактивность друг с другом <sup>c</sup>	
<i>Группы β-лактамовых антибиотиков с R1-цепями (7-позиционная боковая цепь)</i>			
Ампициллин Цефаклор (II) Цефалексин (I) Цефрадин (I) Цефадроксил (I) Лоракарбеф* (II)	<b>Цефтриаксон (III)</b> Цефепим (IV) Цефпиром (IV) Цефотаксим (III) Цефподоксим (III) Цефтизоксим (III) Цефдиторен (III) Цефодизим* (III) Цефетамет* (III)	Цефоперазон (III) Цефотетан* (II) Цефазолин (I) Цефуроксим (II) Цефдинир* (III)	Цефиксим (III) Цефпрозил* (II) Цефметазол* (II) Цефтибутен (III) Цефтазидим (III) Цефокситин (II)
<i>Группы β-лактамовых антибиотиков с R2-цепями (3-позиционная боковая цепь)</i>			
Цефалексин (I) Цефадроксил* (I)	Цефметазол* (II) Цефоперазон (III) Цефотетан* (II)	Цефотаксим (III) Цефалотин (I)	Цефподоксим (III) Цефпрозил* (II) Цефтибутен (III) Цефтриаксон (III) Цефепим (IV) Цефпиром (IV) Цефазолин (I) Цефаклор (II) Цефтазидим (III)
Цефтибутен (III) Цефтизоксим (III)	Цефуроксим (II) Цефокситин (II)	Цефдинир* (III) Цефиксим (III)	

**Примечание.** \* Препараты, не зарегистрированные в Российской Федерации. В скобках указаны поколения цефалоспоринов.

**Note:** \* Drugs not registered in the Russian Federation. Generations of Cephalosporins are indicated in parentheses.

**Пояснение к пользованию таблицей:**

<sup>a</sup> Чтобы применить эту таблицу в клинических условиях, проверьте антибиотик на возможность перекрёстной реактивности на основе как 7-позиционной, так и 3-позиционной боковой цепи. Если боковая цепь является общей для антибиотиков, такое использование не рекомендуется, чтобы избежать возможной перекрёстной реакции. Если ни одна из боковых цепей не имеет структурного сходства между антибиотиками, тогда перекрёстная реактивность крайне маловероятна, и такие антибиотики могут быть рекомендованы без предполагаемого повышенного риска перекрёстной реакции.

<sup>b</sup> На основании схожести структуры R1/R2-боковой цепи между этими препаратами может возникать перекрёстная реактивность.

<sup>c</sup> На основании уникальности структуры R1/R2-боковой цепи крайне маловероятна перекрёстная реактивность этих цефалоспоринов друг с другом, а также со всеми другими цефалоспоридами и пенициллинами.

**Explanation of the use of Table:**

<sup>a</sup> To apply this table in a clinical setting, check the antibiotic for the possibility of cross-reactivity based on both a 7-position and a 3-position side chain. If the side chain is common to antibiotics, such use is not recommended to avoid a possible cross-reaction. If none of the side chains have structural similarities between antibiotics, then cross-reactivity is highly unlikely, and such antibiotics can be recommended without the perceived increased risk of cross-reaction.

<sup>b</sup> Based on the similarity of the R1/R2-side chain structure, cross-reactivity may occur between these drugs.

<sup>c</sup> Based on the uniqueness of the R1/R2-side chain structure, cross-reactivity of these cephalosporins with each other, as well as with all other Cephalosporins and Penicillins, is extremely unlikely.

замедленного типа в виде фиксированной эритемы, индуцированной цефтриаксоном.

Диагноз ФЛЭ зачастую выставляется по данным клинической картины: на основании характерного внешнего проявления, связи с приёмом лекарственного препарата. Для подтверждения диагноза применяется тестирование с лекарственным препаратом, а при реакциях замедленного типа начинают обычно с патч-тестов. При ФЛЭ проводится местный провокационный тест, т.е. тестирование проводится непосредственно на поствоспалительном пигментном пятне. Лекарства с высоким уровнем положительных результатов кожных тестов включают среди прочего бета-лактамы антибиотики, ароматические противосудорожные препараты, фенитоин и глюкокортикоиды. Положительный результат патч-теста зависит как от препарата, так и от типа кожной реакции [17].

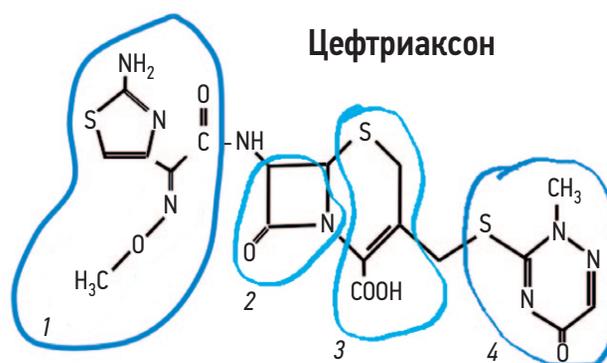
После патч-тестирования (при получении отрицательного результата) применяется внутрикожное тестирование, при ФЛЭ — непосредственно в пятно, если это возможно технически.

При отрицательных результатах кожного тестирования проводится провокационный дозируемый тест с лекарственным препаратом, который является золотым стандартом диагностики. По результатам тестирования формируется заключение о возможности дальнейшего применения лекарственного препарата или целой группы препаратов. Проведение тестирования с лекарственным препаратом не всегда целесообразно, однако в некоторых случаях является необходимым.

В отделении иммунопатологии ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА наблюдаются пациенты с первичными иммунодефицитами.

Первичные иммунодефициты — гетерогенная группа генетически детерминированных состояний, обуславливающих утрату или нарушение функционирования одного или нескольких звеньев иммунной системы. Наиболее частым проявлением первичных иммунодефицитов являются рецидивирующие инфекции (бактериальной, вирусной, грибковой и протозойной этиологии), торпидные к стандартным схемам терапии.

У взрослых пациентов чаще встречаются формы первичных иммунодефицитов с нарушением синтеза антител, из которых наиболее клинически значимой является общая переменная иммунная недостаточность [18]. Золотым стандартом лечения пациентов с нарушением синтеза антител является заместительная терапия препаратами иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения. Заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами позволяет контролировать течение основного заболевания, однако в ряде случаев не обеспечивает стойкой ремиссии бактериальных инфекций, что требует назначения дополнительной антибактериальной терапии. Именно поэтому каждый антибактериальный препарат важен в лечении таких пациентов.



**Рис. 1.** Структурная формула цефтриаксона: 1 — R1-цепь; 2 — четырёхчленное бета-лактамыное кольцо; 3 — дигидротиазиноное кольцо; 4 — R2-цепь.

**Fig. 1.** The structural formula of ceftriaxone: 1 — R1-chain; 2 — four-membered beta-lactam ring; 3 — dihydrothiazine ring; 4 — R2-chain.

В представленном нами клиническом случае у пациента подтвердился диагноз первичного иммунодефицита (общая переменная иммунная недостаточность), согласно критериям Европейского общества иммунодефицитов (European Society for Immunodeficiencies, ESID). Нашей задачей было провести провокационное тестирование с лекарственным препаратом с целью выявления причинно-значимых лекарственных препаратов из группы цефалоспоринов с дальнейшим запрещением их к применению. Учитывая основное заболевание пациента (общая переменная иммунная недостаточность), жизненно необходимую потребность в частых курсах антибактериальной терапии, запрещать к применению всю группу цефалоспоринов было нецелесообразным. Цефалоспорины обладают широким спектром антибактериального действия и доступностью. Чувствительность к цефалоспорином подтверждена у пациента результатами неоднократных бактериологических исследований.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

### О пациенте

Пациент Р., 38 лет.

*Из анамнеза заболевания.* После перенесённого в 30 лет (2013 г.) обострения бронхита стали ежедневно беспокоить кашель, заложенность носа. В период с 2013 по 2021 г. — около 10 эпизодов пневмоний (стационарное лечение), обострения бронхита, синусита 1 раз в 1–2 мес, обострения отита 1 раз в год, торпидные к стандартным схемам антибактериальной терапии. Каждый раз назначались антибактериальные препараты стандартными и пролонгированными курсами с положительным эффектом.

В 2015 г. консультирован иммунологом: впервые выявлено снижение уровня иммуноглобулинов (Ig) в сыворотке крови (от 15.12.2015): IgA 0,94 г/л (0,9–4,5), IgM 0,29 г/л (0,5–3,0), IgG 1,7 г/л (7–19).



**Рис. 2.** Пациент Р., 38 лет, диагноз общей вариабельной иммунной недостаточности. Реакция на введение цефтриаксона внутримышечно: высыпания на коже серовато-фиолетового цвета, округлой формы, размером от 1 до 3 см в диаметре, без зуда.

**Fig. 2.** Patient R., 38 years old, diagnosed with general variable immune insufficiency. Reaction to the administration of ceftriaxone intramuscularly: skin rashes of grayish-purple color, rounded shape, size from 1 to 3 cm in diameter, without itching.

С 2019 г. ухудшение самочувствия: ежемесячные обострения бронхита и синусита с затяжным течением; стали беспокоить явления энтеропатии (диарейный синдром). Ежемесячно проводилась системная антибактериальная терапия, стандартными курсами с временным положительным эффектом.

В ноябре 2021 г. — стационарное лечение в отделении иммунопатологии взрослых ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии»; согласно критериям ESID, выставлен диагноз: «Первичный иммунодефицит: Общая вариабельная иммунная недостаточность (D83.0)».

**Фармакологический анамнез.** В 2019 г. через несколько часов после первого введения цефтриаксона внутримышечно возникли высыпания на коже, округлой формы, без зуда, размером до 2–3 см в диаметре. Курс антибактериальной терапии цефтриаксоном проведён полностью. По завершении курса на коже спины сохранялись округлые пятна серовато-фиолетового цвета, размером от 1 до 3 см (рис. 2). В дальнейшем цефтриаксон применялся около 10 раз, и каждый раз элементы на спине возникали в тех же местах, становились ярче; на других участках кожи появлялись новые схожие высыпания. Поражения слизистых оболочек не отмечено.

Курсы антибиотикотерапии цефтриаксоном не прерывали, проводили в течение 7–10 дней. Никакие препараты для купирования реакции не применяли. Антибактериальные препараты из других групп пациент переносит без особенностей.

## Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При аллергологическом обследовании данных за атопию не получено.

Учитывая данные осмотра (на коже спины округлые пятна фиолетово-серого цвета, разного размера), данные фармакологического анамнеза (пятна впервые появились после внутримышечного введения цефтриаксона и возникали впоследствии каждый раз после введения данного лекарственного средства), выставлен диагноз: «Фиксированная лекарственная эритема».

Учитывая результаты посевов мокроты, выявлены антибиотикорезистентность к фторхинолонам, чувствительность к цефалоспорином.

Учитывая основное заболевание пациента (общая вариабельная иммунная недостаточность), жизненно необходимую потребность в антибактериальной терапии, подтверждённую результатами бактериологического исследования чувствительность к цефалоспорином, запрещать к применению всю группу цефалоспоринов было нецелесообразным. Ввиду всего вышеперечисленного нами было принято решение провести тестирование с лекарственными препаратами для выявления причинно-значимых из группы цефалоспоринов.

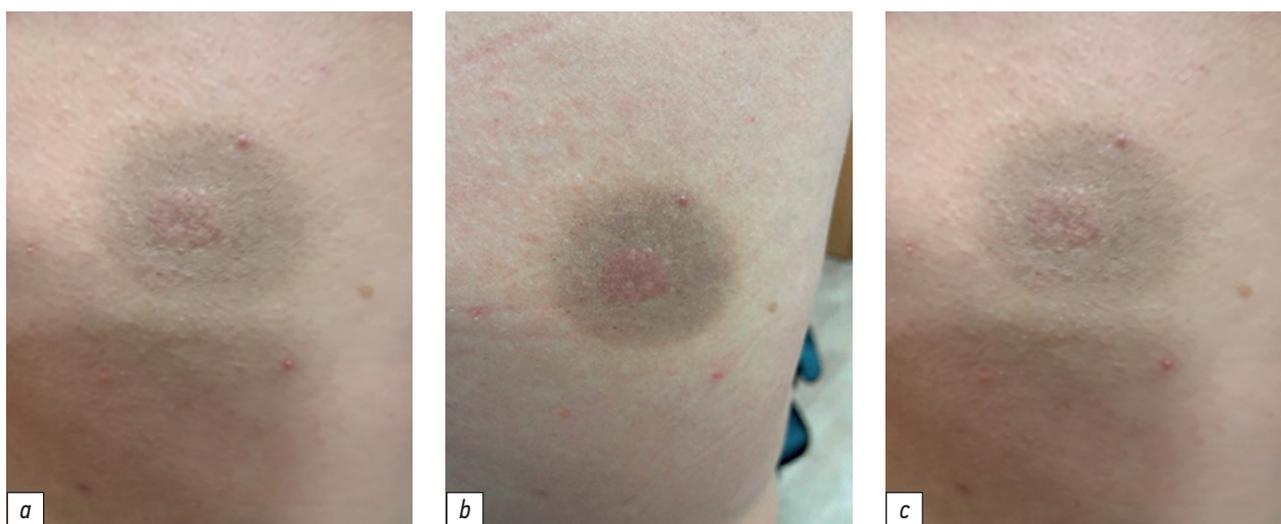
## Тестирование с лекарственными препаратами

После получения информированного добровольного согласия выполнено кожное тестирование по отработанным методикам с применением рекомендуемых концентраций [6].

Учитывая перекрёстную реактивность в группе цефалоспоринов на боковые цепи, в условиях стационара проведено аппликационное тестирование непосредственно на поствоспалительное пятно (местный провокационный патч-тест) с 20% разведением в вазелиновом масле цефтриаксона и цефуроксима (антибиотик с боковой цепью другой группы): результат отрицательный.

Отрицательный результат патч-тестирования позволил перейти к внутрикожному тестированию в местах проявления ФЛЭ (местный провокационный внутрикожный тест).

Внутрикожное тестирование с цефтриаксоном (2 мг/мл): результат положительный (рис. 3); внутрикожная проба с цефоперазоном (2 мг/мл) — антибиотиком с боковой цепью другой группы: результат отрицательный; внутрикожная проба с цефотаксимом (2 мг/мл) — антибиотиком с боковой цепью, идентичной боковой цепи цефтриаксона: результат отрицательный. Таким образом, на этапе



**Рис. 3.** Тот же пациент. Результаты внутрикожного тестирования с цефтриаксоном непосредственно в пятно на коже спины: *a* — оценка результата через 2 ч: гиперемия, папула в области поствоспалительного пятна; *b* — оценка результата через 6 ч: в области поствоспалительного пятна сохраняются гиперемия и папула; *c* — оценка результата через 12 ч: в области поствоспалительного пятна сохраняются гиперемия и папула.

**Fig. 3.** The same patient. The result of intradermal testing with ceftriaxone directly into the spot on the skin of the back: *a* — evaluation of the result after 2 hours: hyperemia, papule in the area of the post-inflammatory spot; *b* — evaluation of the result after 6 hours: hyperemia and papule remain in the area of the post-inflammatory spot; *c* — evaluation of the result after 12 hours: hyperemia and papule remain in the area of the post-inflammatory spot.

внутрикожного тестирования мы подтвердили лекарственную аллергию на цефтриаксон.

Получив отрицательный результат внутрикожного тестирования с цефоперазоном и цефотаксимом, мы перешли к золотому стандарту диагностики лекарственной аллергии — провокационным дозируемым тестам. Сначала был выполнен тест с цефуроксимом, строение боковой цепи которого отличается от боковой цепи цефтриаксона, с постепенным повышением дозы до полной терапевтической (внутримышечно, 1 г): результат отрицательный. Учитывая неоднократные нетяжёлые проявления ФЛЭ в анамнезе, отрицательный результат внутрикожной пробы с цефотаксимом при положительном результате внутрикожной пробы с цефтриаксоном, решено было провести провокационный дозируемый тест с цефотаксимом (внутримышечно, кумулятивная доза 1 г), имеющим абсолютно идентичные боковые цепи с цефтриаксоном: результат отрицательный.

### Исход и результаты последующего наблюдения

Учитывая положительный результат внутрикожной пробы с цефтриаксоном, пациенту запрещён приём цефтриаксона. Учитывая отрицательные пробы (в том числе провокационный дозируемый тест) с цефалоспоридами, имеющими боковые цепи другой группы, и цефалоспоридами с боковыми цепями, идентичными цефтриаксону, пациенту разрешён приём этих препаратов. Результаты провокационного тестирования с лекарственным препаратом подтвердили лекарственную аллергию на цефтриаксон

и отсутствие перекрёстного реагирования на другие цефалоспорины, в том числе с боковыми цепями, идентичными цефтриаксону.

По результатам тестирования (с учётом данных анамнеза и объективного осмотра) выставлен диагноз: «Лекарственная аллергия на цефтриаксон: фиксированная эритема».

Запрещено применение только цефтриаксона. Разрешено применение всех цефалоспоринов (кроме цефтриаксона) и других бета-лактамов.

После выписки из стационара пациенту неоднократно проводились курсы антибактериальной терапии без развития нежелательных реакций.

Дальнейшее лечение антибактериальными препаратами при возникновении необходимости (периоды обострения, недостаточность терапии внутривенными иммуноглобулинами и т.д.) разрешено в полном объёме, исключая цефтриаксон.

### ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день в литературе описано всего несколько случаев развития лекарственной гиперчувствительности замедленного типа на применение цефтриаксона, в том числе ФЛЭ [19–22].

В 2008 г. E. Ozkaya с соавт. [19] сообщили о клиническом случае ФЛЭ на цефтриаксон у пациентки 54 лет. Это был 3-й эпизод ФЛЭ за последние 1,5 мес. Проведён местный провокационный тест на поствоспалительное пятно и на непоражённую кожу спины с цефтриаксоном:

результат отрицательный. Однако провокационный дозируемый тест (введение 1 г цефтриаксона внутривенно) подтвердил диагноз ФЛЭ на цефтриаксон. По данным фармакологического анамнеза, пациентка хорошо переносила амоксициллин и цефазолин, в связи с чем авторы предположили, что бета-лактаминое кольцо не являлось причиной лекарственной аллергии в виде ФЛЭ.

В литературе описан случай ФЛЭ на цефтриаксон у пациентки 32 лет [20]. Женщине планировались двусторонняя сальпингоовариэктомия и герниопластика. Фармакологический анамнез неотягощён. В периоперационном периоде перед анестезией пациентке внутривенно был введён 1 г цефтриаксона. На второй день после операции женщина обратилась с жалобами на зуд и чувство жжения на коже левого бедра. При осмотре обнаружено овальное, красноватого оттенка пятно размером примерно  $6 \pm 2$  см с небольшим пузырьком. Аналогичное пятно с меньшей интенсивностью было замечено на симметричном участке кожи правого бедра. К моменту осмотра пациентка получила три дозы цефтриаксона (по 1 г) внутривенно. Препарат был отменён, проведена антигистаминная и глюкокортикоидная терапия, высыпания разрешились через 1 нед. Лекарственное тестирование не проводилось.

В 2016 г. А. Вурне с соавт. [21] представили клинический случай ФЛЭ на цефтриаксон у мальчика 13 лет, который поступил в Детскую больницу Монреала (Канада) с преаурикулярным целлюлитом. Ребёнку внутривенно ввели 2 г цефтриаксона. В течение 5 мин у него развилась лекарственная реакция: возвышающееся над кожей на 3 см выше левой глазницы образование, которое разрешилось в течение 1 ч. В дальнейшем был проведён провокационный дозируемый тест. Пациент хорошо переносил 10% от общей дозы, однако в течение 30 мин после получения 90% дозы в том же месте у него развилась такая же реакция, разрешившаяся в течение 1 ч. На следующий день пациенту был назначен перорально цефалексин, без реакций.

В 2017 г. V. Mitre с соавт. [22] описали клинический случай генерализованной буллёзной ФЛЭ, похожей на токсический эпидермальный некролиз, развившейся у пациентки 50 лет в течение 24 ч после введения цефтриаксона. Пациентка страдала почечной недостаточностью в терминальной стадии, зависимой от диализа, сахарным диабетом, застойной сердечной недостаточностью, системной красной волчанкой. В течение последних 2,5 лет имела три эпизода генерализованных буллёзных высыпаний: повреждения отмечались по всему телу, с меньшим поражением лица и шеи, наблюдалось значительное изъязвление слизистой оболочки полости рта с образованием корок на губах. Данные эпизоды неоднократно расценивались как обострение системной красной волчанки и дважды — как токсический эпидермальный некролиз, однако при детальном исследовании каждого случая была отмечена связь с применением цефтриаксона: каждый раз

высыпания появлялись в течение 24 ч после его применения, при этом исключение препарата из лечебного процесса значительно улучшало состояние кожи пациентки. Дополнительных диагностических мероприятий для подтверждения диагноза не проводилось.

В настоящее время продолжают накапливаться данные о лекарственной гиперчувствительности замедленного типа на цефтриаксон и об эффективности провокационного тестирования, в том числе внутрикожного. Наш клинический случай показал, что внутрикожное тестирование с причинно-значимым лекарственным препаратом непосредственно в поствоспалительное пятно (местный провокационный тест) более информативно в сравнении с аппликационным тестированием, однако требуются дальнейшие исследования эффективности внутрикожного тестирования при лекарственной гиперчувствительности замедленного типа.

Важную роль в постановке диагноза лекарственной аллергии замедленного типа занимают клиническая картина и тщательный сбор фармакологического анамнеза. В описанном выше случае генерализованной буллёзной ФЛЭ, имитирующей токсический эпидермальный некролиз [22], главными критериями в постановке диагноза стали именно данные анамнеза и клинической картины.

В нашем клиническом случае у пациента сразу был заподозрен диагноз ФЛЭ на цефтриаксон. Следует отметить, что неоднократные эпизоды ФЛЭ (около 10) не приводили к образованию булл и поражению слизистых оболочек. Кроме этого, каждый курс лечения цефтриаксоном доводился до конца и не прерывался вследствие нежелательной реакции, которая разрешалась самостоятельно без дополнительных назначений. Важно, что на этапе достаточно безопасного местного провокационного теста удалось подтвердить диагноз лекарственной аллергии. Учитывая перекрёстное реагирование между препаратами группы цефалоспоринов и возможные перекрёстные реакции с другими бета-лактамами, без проведения провокационного тестирования с лекарственным препаратом следовало запретить приём всех бета-лактамов. Однако, учитывая коморбидность пациента, пожизненную потребность в антибактериальной терапии, в том числе усиленной антибактериальной терапии вследствие высокого риска развития жизнеугрожающих инфекционных осложнений, а также учитывая настороженность врачей в отношении пациентов с лекарственной аллергией, запрещать к применению всю группу бета-лактамов не представлялось возможным. В условиях стационара было проведено провокационное тестирование с лекарственными препаратами и подтверждена лекарственная аллергия на цефтриаксон и отсутствие перекрёстных аллергических реакций с другими цефалоспоридами, в том числе с идентичными боковыми цепями. Следовательно, можно говорить о том, что антигенной детерминантой послужила не отдельная структура, а вся молекула цефтриаксона.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При применении цефтриаксона возможно развитие лекарственной гиперчувствительности замедленного типа, в том числе ФЛЭ. Важны характерная для ФЛЭ клиническая картина и детальный сбор фармакологического анамнеза, чтобы предположить причинно-значимый препарат. Однако необходимо отметить, что даже при правильно собранном фармакологическом анамнезе далеко не всегда удаётся предположить причинно-значимый лекарственный препарат. Учитывая перекрёстную реактивность между препаратами группы цефалоспоринов и возможные перекрёстные реакции с другими бета-лактамами, при выявлении лекарственной аллергии на цефалоспорины без дополнительного обследования необходимо запрещать все бета-лактамы антибиотики. В представленном нами случае помимо разрешения других бета-лактамов необходимо было максимально сузить запреты в применении лекарственных препаратов группы цефалоспоринов. Учитывая риск развития реакции и возможную пользу для пациента, было проведено провокационное тестирование, которое позволило запретить всего лишь один лекарственный препарат (цефтриаксон). Для пациента с первичным иммунодефицитом это особенно важно.

В данный момент единственным эффективным методом предотвращения развития рецидива ФЛЭ является исключение из применения причинно-значимых лекарственных препаратов.

## 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 и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.С. Шубина — обзор литературных источников, сбор и анализ литературных данных, написание текста статьи, курация пациента; Т.Н. Мясникова, Е.А. Фролов — наблюдение за лечебно-диагностическим процессом, обзор литературных источников, сбор и анализ литературных данных, подготовка и редактирование текста статьи; В.В. Смирнов — участие в лечебно-диагностическом процессе, написание текста и редактирование статьи; Е.А. Латышева — курация пациента, обзор и анализ литературных источников, подготовка и редактирование текста статьи.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациент добровольно подписал информационное согласие на публикацию персональной медицинской информации и фотографий в обезличенной форме в Российском аллергологическом журнале.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the search and analytical work and the preparation of the manuscript.

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

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. A.S. Shubina — literature review, collection, and analysis of literary sources, writing text and editing the article, curation; T.N. Myasnikova, E.A. Frolov — supervision, treatment and diagnostic process, literature review, analysis of literary sources, preparation and editing of the text of article; V.V. Smirnov — participation in the diagnostic and treatment process, writing the text and editing the article; E.A. Latysheva — curation, literature review, analysis of literary sources, editing the text of the article.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Edwards I.R., Aronson J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management // *Lancet*. 2000. Vol. 356, N 9237. P. 1255–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9
2. Johansson S., 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.2003.12.591
3. Gomes E.R., Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005. Vol. 5, N 4. P. 309–316. doi: 10.1097/01.all.0000173785.81024.33
4. Pichler W.J. Drug hypersensitivity reactions: classification and relationship to Tcell activation. *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger, 2007. P. 168–189. doi: 10.1159/000104199
5. Dilek N., Özkol H.U., Akbaş A., et al. Cutaneous drug reactions in children: a multicentric study // *Postepy Dermatol Alergol*. 2014. Vol. 31, N 6. P. 368–371. doi: 10.5114/pdia.2014.43881
6. Turk B.G., Gunaydin A., Ertam I., et al. Adverse cutaneous drug reactions among hospitalized patients: five year surveillance // *Cutan Ocul Toxicol*. 2013. Vol. 32, N 1. P. 41–45. doi: 10.3109/15569527.2012.702837
7. Романова Т.С. Особенности диагностики in vivo лекарственной аллергии, протекающей по замедленному типу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2019. 24 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008700524>. Дата обращения: 15.06.2022.
8. Романова Т.С., Мясникова Т.Н., Хлудова Л.Г., и др. Лекарственная фиксированная эритема в практике врача аллерголога-

иммунолога // Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14, № 1. С. 36–40.

9. Mizukawa Y., Yamazaki Y., Shiohara T. In vivo dynamics of intraepidermal CD8+ T cells and CD4+ T cells during the evolution of fixed drug eruption // *Br J Dermatol*. 2008. Vol. 158, N 6. P. 1230–1238. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08516.x

10. Teraki Y., Shiohara T. IFN-gamma-producing effector CD8+ T cells and IL-10-producing regulatory CD4+ T cells in fixed drug eruption // *J Allergy Clin Immunol*. 2003. Vol. 112, N 3. P. 609–615. doi: 10.1016/s0091-6749(03)01624-5

11. Byrd R.C., Mournighan K.J., Baca-Atlas M., et al. Generalized bullous fixed-drug eruption secondary to the influenza vaccine // *JAAD Case Rep*. 2018. Vol. 4, N 9. P. 953–955. doi: 10.1016/j.jdc.2018.07.013

12. Gavin M., Sharp L., Walker K., et al. Contrast-induced generalized bullous fixed drug eruption resembling Stevens-Johnson syndrome // *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2019. Vol. 32, N 4. P. 601–602. doi: 10.1080/08998280.2019.1644147

13. Савлевич Е.Л., Козлов В.С., Жарких М.А. Изучение эффективности и безопасности нового цефалоспоринового антибиотика при лечении острого бактериального риносинусита // *Вестник оториноларингологии*. 2016. Т. 81, № 6. С. 73–77. doi: 10.17116/otorino201681673-77

14. Pichichero M.E. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift // *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007. Vol. 57, N 3, Suppl. P. 13–18. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.12.004

15. Piovani D., Clavenna A., Cartabia M., et al. The regional profile of antibiotic prescriptions in Italian outpatient children //

*Eur J Clin Pharmacol*. 2012. Vol. 68, N 6. P. 997–1005. doi: 10.1007/s00228-011-1204-3

16. Romano A., Valluzzi R.L., Caruso C., et al. Evaluating immediate reactions to cephalosporins: time is of the essence // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021. Vol. 9, N 4. P. 1648–1657. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.032

17. Hassoun-Kheir N., Bergman R., Weltfriend S. The use of patch tests in the diagnosis of delayed hypersensitivity drug eruptions // *Int J Dermatol*. 2016. Vol. 55, N 11. P. 1219–1224. doi: 10.1007/s12016-022-08924-2

18. Латышева Т.В., Латышева Е.А., Данилычева И.В., и др. Особенности течения хронической спонтанной крапивницы у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью и гипогаммаглобулинемией // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18, № 4. С. 140–148. doi: 10.36691/RJA1488

19. Ozkaya E., Mirzoyeva L., Jhaish M.S. Ceftriaxone-induced fixed drug eruption: first report // *Am J Clin Dermatol*. 2008. Vol. 9, N 5. P. 345–347. doi: 10.2165/00128071-200809050-00011

20. Kaur I., Singh J. Cutaneous drug reaction with intravenous ceftriaxone // *Indian J Pharmacol*. 2009. Vol. 41, N 6. P. 284–285. doi: 10.4103/0253-7613.59933

21. Byrne A., Ben-Shoshan M. An adolescent male presenting with nonpigmenting fixed drug eruption to ceftriaxone // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. P. 137, N 2. P. 41. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.136

22. Mitre V., Applebaum D.S., Albahrani Y., et al. Generalized bullous fixed drug eruption imitating toxic epidermal necrolysis: a case report and literature review // *Dermatol Online J*. 2017. Vol. 23, N 7. P. 13030/qt25v009gs. doi: 10.5070/D3237035734

## REFERENCES

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9

2. Johansson S, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the world allergy organization. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832–836. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.591

3. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(4):309–316. doi: 10.1097/01.all.0000173785.81024.33

4. Pichler WJ. Drug hypersensitivity reactions: classification and relationship to T cell activation. *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger; 2007. P. 168–189. doi: 10.1159/000104199

5. Dilek N, Özkol HU, Akbaş A, et al. Cutaneous drug reactions in children: a multicentric study. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014;31(6):368–371. doi: 10.5114/pdia.2014.43881

6. Turk BG, Gunaydin A, Ertam I, et al. Adverse cutaneous drug reactions among hospitalized patients: five year surveillance. *Cutan Ocul Toxicol*. 2013;32(1):41–45. doi: 10.3109/15569527.2012.702837

7. Romanova TS. Features of in vivo diagnosis of drug allergy occurring in a delayed type [dissertation abstract]. Moscow; 2019. 24 p. (In Russ). Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008700524>. Accessed: 15.06.2022.

8. Romanova TS, Myasnikova TN, Khludova LG, et al. Medicinal fixed erythema in the practice of an allergist-immunologist. *Russian Journal of Allergy*. 2017;14(1):36–40. (In Russ). doi: 10.36691/RJA335

9. Mizukawa Y, Yamazaki Y, Shiohara T. In vivo dynamics of intraepidermal CD8+ T cells and CD4+ T cells during the evolution of fixed drug eruption. *Br J Dermatol*. 2008;158(6):1230–1238. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08516.x

10. Teraki Y, Shiohara T. IFN-gamma-producing effector CD8+ T cells and IL-10-producing regulatory CD4+ T cells in fixed drug eruption. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(3):609–615. doi: 10.1016/s0091-6749(03)01624-5

11. Byrd RC, Mournighan KJ, Baca-Atlas M, et al. Generalized bullous fixed-drug eruption secondary to the influenza vaccine. *JAAD Case Rep*. 2018;4(9):953–955. doi: 10.1016/j.jdc.2018.07.013

12. Gavin M, Sharp L, Walker K, et al. Contrast-induced generalized bullous fixed drug eruption resembling Stevens-Johnson syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2019;32(4):601–602. doi: 10.1080/08998280.2019.1644147

13. Savlevich EL, Kozlov VS, Zharkikh MA. Study of the efficacy and safety of a new cephalosporin antibiotic in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Bulletin Otorhinolaryngology*. 2016;81(6):73–77. (In Russ). doi: 10.17116/otorino201681673-77

14. Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57(3, Suppl):13–18. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.12.004

15. Piovani D, Clavenna A, Cartabia M, et al. The regional profile of antibiotic prescriptions in Italian outpatient children. *Eur J Clinical Pharmacology*. 2012;68(6):997–1005. doi: 10.1007/s00228-011-1204-3

16. Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, et al. Evaluating immediate reactions to cephalosporins: time is of the essence. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(4):1648–1657. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.032

17. Hassoun-Kheir N, Bergman R, Weltfriend S. The use of patch tests in the diagnosis of delayed hypersensitivity drug eruptions. *Int J Dermatol*. 2016;55(11):1219–1224. doi: 10.1007/s12016-022-08924-2

18. Latysheva TV, Latysheva EA, Danilycheva IV, et al. Features of the course of chronic spontaneous urticaria in patients with general variable immune insufficiency and hypogammaglobulinemia. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(4):140–148. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1488

19. Ozkaya E, Mirzoyeva L, Jhaish MS. Ceftriaxone-induced fixed drug eruption: first report. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(5):345–347. doi: 10.2165/00128071-200809050-00011

20. Kaur I, Singh J. Cutaneous drug reaction with intravenous ceftriaxone. *Indian J Pharmacol*. 2009;41(6):284–285. doi: 10.4103/0253-7613.59933

21. Byrne A, Ben-Shoshan M. An adolescent male presenting with nonpigmenting fixed drug eruption to ceftriaxone. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):41. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.136

22. Mitre V, Applebaum DS, Albahrani Y, et al. Generalized bullous fixed drug eruption imitating toxic epidermal necrolysis: a case report and literature review. *Dermatol Online J*. 2017;23(7):13030/qt25v009gs. doi: 10.5070/D3237035734

## ОБ АВТОРАХ

### \* Шубина Алина Сергеевна;

адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0379-1218>;  
e-mail: Shubenjn96@mail.ru

### Мясникова Татьяна Николаевна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8491-195X>;  
eLibrary SPIN: 4684-3112; e-mail: t\_miasnikova@mail.ru

### Фролов Евгений Александрович;

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

### Смирнов Валерий Валерьевич, д.фарм.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8232-6682>;  
eLibrary SPIN: 4171-3871;  
e-mail: smirnov\_v\_v\_1@staff.sechenov.ru

### Латышева Елена Александровна, д.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;  
eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: ea.latysheva@nrccii.ru

## AUTHORS' INFO

### \* Alina S. Shubina, MD;

address: 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0379-1218>;  
e-mail: Shubenjn96@mail.ru

### Tatiana N. Myasnikova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8491-195X>;  
eLibrary SPIN: 4684-3112; e-mail: t\_miasnikova@mail.ru

### Evgeny A. Frolov, MD;

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

### Valery V. Smirnov, Dr. Sci. (Pharm.); Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8232-6682>;  
eLibrary SPIN: 4171-3871;  
e-mail: smirnov\_v\_v\_1@staff.sechenov.ru

### Elena A. Latysheva, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;  
eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: ea.latysheva@nrccii.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author