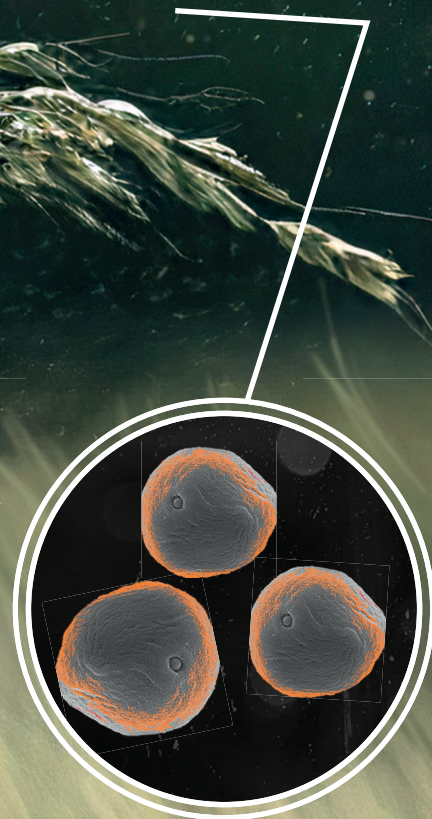


R | Russian J | Journal A | of Allergy

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

Volume 20 • Issue 2 • 2023



RAACI
THE RUSSIAN ASSOCIATION OF ALLERGOLOGISTS
AND CLINICAL IMMUNOLOGISTS



NRC INSTITUTE
OF IMMUNOLOGY
FMBA OF RUSSIA
FOUNDED IN 1983



Pharma Print Media



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 Уколова
Тел.: +7 (903) 551 46 97
E-mail: e.ukolova@pharmaruspm.ru

ИНДЕКСАЦИЯ

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

ВАК

- 3.2.7. Аллергология и иммунология (медицинские науки)
- 3.2.7. Аллергология и иммунология (биологические науки)
- 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)
- 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки)

ОРИГИНАЛ-МАКЕТ

подготовлен в издательстве
«Фармарус Принт Медиа».

Литературный редактор: *М.Н. Шошина*
Корректор: *М.Н. Шошина*
Верстка: *Е.А. Труханова*
Обложка: *А.А. Калечина*

Сдано в набор 23.06.2023.

Подписано в печать 29.06.2023.

Формат 60 × 88%. Печать офсетная.

Тираж 5000 экз. Заказ № 33

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», 2023

ISSN 2686-682X (Online)

ISSN 1810-8830 (Print)

Российский Аллергологический Журнал

Том 20 | Выпуск 2 | 2023

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
Еликутина 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
Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-4200-4598
Испаева Жанат Бахитовна, д.м.н., проф. (Алматы, Казахстан); ORCID: 0000-0003-3640-9863
Ищенко Оксана Владимировна, д.м.н., доцент (Витебск, Белоруссия); ORCID: 0000-0001-8755-7482
Калюжин Олег Витальевич, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-3628-2436
Караулов Александр Викторович, д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-1930-5424
Ковзель Елена Фёдоровна, 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
Мигачёва Наталья Бегиевна, д.м.н., доцент (Самара, Россия); ORCID: 0000-0003-0941-987
Munblit Daniel, MD, PhD, Dr. Sci. (Med) (Лондон, Великобритания); ORCID: 0000-0001-9652-6856
Muraro Maria Antonella, MD, PhD (Пауда, Италия); SCOPUS Author ID: 35611705000
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
Проскова 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
Хаитов Муса Рахимович, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-4961-9640
Чурукина Элла Витальевна, к.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия); ORCID: 0000-0001-6407-6117
Шогенова Мадина Суфьяновна, д.м.н. (Нальчик, Россия); ORCID: 0000-0001-8234-6977
Shamji Mohamed H., MD, PhD, Dr. Sci. (Med) (Лондон, Великобритания); ORCID: 0000-0003-3425-3463
Valenta Rudolf, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Вена, Австрия); ORCID: 0000-0001-5944-3365

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

FOUNDERS

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

PUBLISHER

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

EDITORIAL OFFICE

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

SUBSCRIPTION

www.rusalljournal.ru

ADVERTICEMENT

Elena Ukolova
Phone: +7 (903) 551 46 97
E-mail: e.ukolova@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: A.A. Kalechina

ISSN 2686-682X (Online)

ISSN 1810-8830 (Print)

Russian Journal of Allergy

Volume 20 | Issue 2 | 2023

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
Irina N. Zakharova, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0003-4200-4598
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
Natalia B. Migacheva, MD, Dr. Sci (Med), assist. prof. (Samara, Russia); ORCID: 0000-0003-0941-9871
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. Prosekhova, 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

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Е.С. Феденко, И.Н. Захарова, О.В. Зайцева, А.Н. Пампура, О.Б. Тамразова

Практические вопросы применения эмолентов с целью профилактики обострений
атопического дерматита в сезон цветения: резолюция экспертов 120

*С.Н. Авдеев, Н.А. Геппе, Н.И. Ильина, И.В. Демко, А.В. Жестков, О.В. Зайцева, Е.Г. Кондюрина, И.В. Кулес,
О.М. Курбачева, А.Б. Малахов, Ю.Л. Мизерницкий, Н.М. Ненашева, А.Н. Пампура, В.А. Ревякина*

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы: согласительный документ
«Бронхиальная Астма и антагонисты ЛЕйкоТриеновых рецепторов (БАЛЕТ)» 130

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.Б. Василюк, М.В. Фарапонова, А.Б. Вerveда, А.В. Фомичев, Г.И. Сыраева, А.Л. Коваленко

Исследование фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Аллергостин
в сравнении с препаратом Кестин при однократном приёме у здоровых добровольцев 143

А.Ю. Крапошина, И.В. Демко, Е.А. Собко

Клинико-функциональная и иммунологическая характеристика тяжёлой бронхиальной астмы 152

*Е.А. Латышева, И.А. Манто, Л.В. Алешина, Е.Н. Бобрикова, Е.А. Викторова, Е.М. Грачева, Д.В. Дёмина,
Д.С. Фомина, А.Ю. Щербина, Т.В. Латышева*

Предварительные результаты неинтервенционного одноцентрового исследования по оценке
эффективности применения ланаделумаба в рутинной клинической практике в Российской Федерации 164

Г.А. Быкова, Е.К. Бельтюков, В.В. Наумова, М.Л. Каракина

Организация медицинской помощи больным наследственным ангиоотёком и опыт лечения пациентов
ланаделумабом в Свердловской области 177

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Д.О. Тимошенко, К.С. Павлова, О.М. Курбачева

Поиск предиктивных биомаркеров эффективности аллергенспецифической иммунотерапии
на основе современных представлений о механизмах её действия 187

Д.А. Сычев, Н.М. Ненашева, О.В. Себекина, М.Ю. Передельская

Хифенадин — антигистаминный препарат I поколения? Всё ли мы знаем... 201

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

И.И. Воржева, И.В. Барахтенко

Этиологическая диагностика острой лекарственной контактной аллергической реакции,
возникшей при офтальмологической операции 210

Н.М. Ненашева, О.В. Себекина, М.Ю. Передельская, К.А. Акмалова

Как подобрать антигистаминное средство с учётом индивидуальных особенностей пациента:
от фармакокинетики до профилирования 218

Д.С. Фомина, С.А. Сердотеевкова, Е.Н. Бобрикова, Ю.Г. Алексеева, А.А. Роппельт, М.А. Лысенко

Мутация в гене миоферлина может быть ассоциирована с развитием рецидивирующих ангиоотёков 229

Е.А. Шатохина, А.С. Полонская, А.Ю. Сырышева, А.В. Миченко, М.Н. Шатохин, Л.С. Круглова

Эффективность ингибиторов янус-киназ в лечении atopического дерматита у взрослых
в реальной клинической практике 238

Д.Ш. Мачарадзе, В.И. Попадюк

Маски аллергического ринита: назальный полипоз у двух детей дошкольного возраста. 250

CONTENTS

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES



- Elena S. Fedenko, Irina N. Zakharova, Olga V. Zaytseva, Alexander N. Pampura, Olga B. Tamrazova*
Practical issues of using emollients for the prevention of exacerbations of atopic dermatitis during the flowering season: Expert resolution 120



- Sergey N. Avdeev, Natalia A. Geppe, Natalia I. Ilina, Irina V. Demko, Alexander V. Zhestkov, Olga V. Zaitseva, Elena G. Kondyurina, Ilya V. Kukes, Oksana M. Kurbacheva, Aleksandr B. Malakhov, Yury L. Mizernitsky, Natalya M. Nenasheva, Alexander N. Pampura, Vera A. Revyakina*
Leukotriene receptor antagonists in the treatment of bronchial asthma: Consensus agreement "Bronchial Asthma and LEukoTriene receptor antagonists (BALET)" 130

ORIGINAL STUDY ARTICLES



- Vasiliy B. Vasilyuk, Mariia V. Faraponova, Aleksey B. Verveda, Aleksey V. Fomichev, Gulnara I. Syraeva, Aleksey L. Kovalenko*
A bioequivalence study of Allergostin compared to administration of Kestin in healthy volunteers 143

- Angelina Yu. Kraposhina, Irina V. Demko, Elena A. Sobko*
Clinical, functional and immunological characteristics of severe bronchial asthma 152

- Elena A. Latysheva, Irina A. Manto, Liubov V. Aleshina, Elena N. Bobrikova, Ekaterina A. Viktorova, Elena M. Gracheva, Darya V. Demina, Daria S. Fomina, Anna Yu. Shcherbina, Tatiana V. Latysheva*
Preliminary results of a non-interventional single-center study evaluating the efficacy of long-term use of lanadelumab in routine clinical practice in the Russian Federation. 164

- Galina A. Bykova, Evgeny K. Beltyukov, Veronika V. Naumova, Marina L. Karakina*
Organization of medical care for patients with hereditary angioedema and experience in treating patients with lanadelumab in the Sverdlovsk region 177

REVIEWS



- Daria O. Timoshenko, Ksenia S. Pavlova, Oksana M. Kurbacheva*
Searching for predictive biomarkers of allergen-specific immunotherapy efficacy based on modern concepts of its mechanisms. 187

- Dmitry A. Sychev, Natalia M. Nenasheva, Oksana V. Sebekina, Marina Yu. Peredelskaya*
Is Quifenadine an antihistamine of the first generation? Do we know everything... 201

CASE REPORTS

- Irina I. Vorzheva, Irina V. Barachtenko*
Etiological diagnosis of acute drug contact allergic reaction occurred during ophthalmic surgery 210

- Natalia M. Nenasheva, Oksana V. Sebekina, Marina Yu. Peredelskaya, Kristina A. Akmalova*
How to fit an antihistamine, taking into account the individual characteristics of the patient: From pharmacokinetics to profiling. 218

- Daria S. Fomina, Sofia A. Serdotetskova, Elena N. Bobrikova, Julia G. Alekseeva, Anna A. Roppelt, Mariana A. Lysenko*
Myoferline gene mutation can be associated with recurrent angioedema 229

- Evgeniya A. Shatokhina, Aleksandra S. Polonskaia, Anastasiya Yu. Syryseva, Anna V. Michenko, Maksim N. Shatokhin, Larisa S. Kruglova*
Janus kinase inhibitors efficacy for the treatment of adult atopic dermatitis in real clinical practice 238

- Dali Sh. Macharadze, Valentin I. Popaduk*
Allergic rhinitis masks: Nasal polyposis in two preschool children 250





Академик РАН Александр Викторович Караулов

11 мая 2023 г. исполнилось 70 лет со дня рождения Александра Викторовича Караулова — академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Вся научная деятельность А.В. Караулова связана с иммунологией. Он получил классическое образование в области медицины, выбрав иммунологию своей специальностью, окончил аспирантуру и защитил последовательно кандидатскую (1979) и докторскую (1988) диссертации.

В 1988 г. А.В. Караулов был назначен заместителем директора Института иммунологии по научной работе. Одновременно он руководил популяционными исследованиями в рамках программы Всесоюзного научного центра молекулярной диагностики и лечения, являясь главным научным сотрудником и директором одного из институтов в этом Центре. В 1990 г. А.В. Караулов стал инициатором создания кафедры клинической иммунологии и аллергологии в Первом МГМУ имени И.М. Сеченова, которой

он заведует до настоящего времени. В 2018 г. А.В. Караулов также организовал международную лабораторию иммунопатологии в рамках проектов по повышению конкурентоспособности основных российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров «5–100» и программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».

Уже первые научные исследования А.В. Караулова позволили выявить биологические характеристики различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток, что позволило создать и внедрить оригинальную методологию оценки состояния иммунной системы человека и животных. В дальнейшем им были получены новые данные о регуляции иммунных реакций в норме и при патологии человека, установлены новые клеточные и молекулярные механизмы развития иммунологических нарушений и показаны возможности их коррекции. Работы А.В. Караулова в последние два десятилетия посвящены исследованию механизмов мукозального иммунитета респираторного и урогенитального тракта, изучению иммунорегуляторной

роли растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы человека и созданию инновационных технологий диагностики, профилактики и лечения иммуннозависимых и аллергических заболеваний.

А.В. Караулов активно участвовал в реализации научно-технического сотрудничества с ведущими биомедицинскими центрами, работал в Институте Пастера в Париже в рамках программы ЮНЕСКО «Человек против вируса», в Тропическом центре. Он успешно окончил Гарвардские курсы по менеджменту биомедицинских исследований, курсы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по клиническим исследованиям, являлся активным участником и приглашенным лектором на международных форумах, школах и семинарах по иммунологии и аллергологии, входил в состав редколлегии международных журналов «Медикал Маркет» и «Практикующий врач». В настоящее время А.В. Караулов является членом редколлегии ряда научных журналов, в том числе журнала «Иммунология», с которым сотрудничает с 1980 г.

А.В. Караулов проявил себя как активный учёный и педагог: он — соавтор первых в России учебников, атласов и учебных пособий по клинической иммунологии и аллергологии, 30 монографий и книг, 14 патентов и двух открытий. Под его руководством защищено 18 докторских и 30 кандидатских диссертаций, он руководит научной школой по иммунологии, отмеченной грантом Президента Российской Федерации, грантом Сеченовского Университета и грантом РНФ по проведению исследований научными лабораториями мирового уровня. А.В. Караулов является победителем открытого конкурса Совета ректоров медицинских вузов страны «Лучший преподаватель медицинского вуза» в номинации «За подготовку научно-педагогических кадров» и ежегодной премии в сфере медицинского и фармацевтического образования в номинации «За лучшее учебное издание в 2015 году».

А.В. Караулов — заместитель председателя специализированного диссертационного совета, на протяжении многих лет — председатель Экспертного совета ВАК по медико-профилактическим наукам, в настоящее время — член Президиума ВАК РФ. Является заместителем руководителя секции медико-биологических наук

Отделения медицинских наук РАН, экспертом РАН, РНФ, Минобрнауки, членом секции по присуждению премий Правительства в области науки и техники. На протяжении многих лет А.В. Караулов работал в качестве главного внештатного специалиста по клинической иммунологии и аллергологии Третьего Главного управления при Минздраве СССР, Медицинского центра АН СССР, консультантом 4-го Главного управления при Минздраве СССР, Медицинского центра Управления делами Президента РФ и научным руководителем ЦКБ 4-го Главного управления при Минздраве РСФСР.

А.В. Караулов — председатель комиссии здравоохранения Российской ассоциации содействия ООН. В качестве советника и эксперта А.В. Караулов входил в состав российских делегаций на исполкомах, генассамблеях, комитетах ВОЗ. Он активно участвует в работе международных форумов и съездов, был представителем стран Восточной Европы в комитете ВОЗ/ЮНФПА/ЮНИСЕФ. А.В. Караулов является почетным профессором ряда университетов, отмечен высшим знаком Первого МГМУ имени И.М. Сеченова «За заслуги перед Первым МГМУ», удостоен звания «Заслуженного профессора Сеченовского университета», имеет ведомственные награды («Отличник здравоохранения», «За заслуги перед отечественным здравоохранением», «250 лет МИД России», грамоты Минздрава, РАМН, РАН, ВАК РФ), а также медали и дипломы общественных академий и научных обществ.

Научные заслуги А.В. Караулова были отмечены на государственном уровне рядом правительственных наград, в числе которых медаль ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, орден Почета, звание «Заслуженный деятель науки РФ», медаль «850 лет Москвы». А.В. Караулов — лауреат премии Москвы в области медицины (2009 г.), премии Правительства Российской Федерации в области образования (2012 г.), премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники (2017 г.), премии имени И.И. Мечникова РАН (2020 г.).

Редколлегия «Российского Аллергологического Журнала» поздравляет Александра Викторовича с юбилеем и желает ему здоровья, благополучия и дальнейших творческих успехов!



Профессор Георгий Олегович Гудима

В этом году отмечает свой юбилей Георгий Олегович Гудима — доктор биологических наук, заведующий лабораторией физиологии иммунитета и аллергии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, профессор кафедры иммунопатологии и иммунодиагностики ФГБОУ «Институт повышения квалификации» ФМБА России.

В 1983 г. Г.О. Гудима окончил аспирантуру на биологическом факультете МГУ им. М.В. Ломоносова, где защитил кандидатскую диссертацию. После окончания аспирантуры Г.О. Гудима поступил на работу в Институт иммунологии, с которым связана его последующая научная деятельность. Он прошел путь от младшего научного сотрудника до заведующего лабораторией. В сферу научных интересов Г.О. Гудимы входят патогенез иммуннозависимых и аллергических заболеваний, механизмы иммунорегуляции, вопросы иммунопрофилактики и иммунотерапии, разработка вакцин против социально значимых инфекционных заболеваний.

Г.О. Гудима и сотрудники отдела иммунологии СПИДа организовали первые в нашей стране клинические испытания

оригинальной отечественной анти-ВИЧ/СПИД-вакцины «ВИЧРЕПОЛ», созданной в Институте иммунологии. Результаты этой работы легли в основу докторской диссертации Г.О. Гудимы. В настоящее время Г.О. Гудима участвует в исследованиях постинфекционного и поствакцинального иммунитета против новой коронавирусной инфекции.

Результаты научных исследований Г.О. Гудимы опубликованы в ведущих научных изданиях. В числе его публикаций более 200 статей, 7 монографий и глав в монографиях, учебные издания, 2 патента. Г.О. Гудима является членом ученого совета и ученым секретарем диссертационного совета в Институте иммунологии.

Г.О. Гудима постоянно повышает свою профессиональную квалификацию. Он участвует в работе ведущих российских и международных конгрессов, конференций и школ, выступает с докладами. Г.О. Гудима прошел обучение по международным программам Всемирной организации здравоохранения в области организации доклинических и клинических исследований, окончил курс повышения квалификации преподавательского состава

по специальности «Аллергология и иммунология» с сертификацией в Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.

Профессор Г.О. Гудима уделяет большое внимание подготовке научных кадров. Под его научным руководством и при научном консультировании защищены 3 кандидатские и 2 докторские диссертации. Г.О. Гудима ведет активную преподавательскую работу. В Институте иммунологии он читает лекции по дисциплинам «Аллергология и иммунология» и «Теория и практика научных исследований в биологии и медицине». На кафедре иммунопатологии и иммунодиагностики Академии постдипломного образования ФНКЦ ФМБА России Г.О. Гудима читает лекции по иммунологии СПИДа, современным стратегиям иммунопрофилактики и лечения ВИЧ-инфекции/СПИДа, разработке и применению вакцин против SARS-CoV-2/COVID-19. На протяжении многих лет Г.О. Гудима в качестве постоянного лектора участвует в работе общероссийской научно-практической школы-конференции «Аллергология и клиническая иммунология (иммунодиагностика, иммунопрофилактика, иммунотерапия иммунозависимых и инфекционных болезней)». Долгое время он активно работал экспертом РАН.

Г.О. Гудима принимает активное участие в деятельности ведущих отечественных и международных научных обществ. Георгий Олегович является членом Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), в течение 17 лет (1996–2013 гг.) занимал пост генерального секретаря ассоциации. В настоящее время Г.О. Гудима является вице-президентом ассоциации и членом президиума РААКИ. При его непосредственном участии организованы многочисленные всероссийские и международные конгрессы и конференции, в том числе 13 международных конгрессов «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии» (1997–2015 гг.), 4 международных форума «Клиническая иммунология и аллергология — междисциплинарные проблемы» (2010–2014 гг.), 4 международных совместные сессии РААКИ. Г.О. Гудима постоянно выступает с докладами на научных мероприятиях, проводимых под эгидой РААКИ, — международных междисциплинарных конгрессах по клинической иммунологии и аллергологии, международных конгрессах по молекулярной аллергологии и иммунологии и др.

Г.О. Гудима внёс большой вклад в организацию Международного рабочего совещания стран-участниц

Азиатско-Тихоокеанского экономического сотрудничества «Анти-ВИЧ-вакцины как часть комплексного подхода к предотвращению и контролю СПИДа в регионе АТЭС» (2012 г., Москва; 2013 г., Сурабая, Индонезия) в рамках международной программы по борьбе с ВИЧ-инфекцией/СПИДом в странах АТЭС. Г.О. Гудима входил в состав оргкомитета 1-й Международной конференции «ВИЧ/СПИД в Восточной Европе и странах СНГ» (2011 г.), принимал активное участие в организации международного симпозиума по ВИЧ-инфекции/СПИДу «Московская международная неделя вирусологии» (2013 г.), организованном совместно с Институтом вирусологии человека (Балтимор). На всех этих мероприятиях Г.О. Гудима выступал с докладами. В течение 10 лет (2005–2015 гг.) Г.О. Гудима был членом исполнительного комитета Всемирной аллергологической организации. Его деятельность дважды отмечена наградой президента WAO. В 2017–2019 гг. Г.О. Гудима был избран в состав исполнительного комитета Глобальной ассоциации по исследованию астмы Interasma (GAA Interasma).

Г.О. Гудима входит в состав редакционных коллегий ведущих отечественных научных журналов в области иммунологии и аллергологии. Членом редколлегии «Российского аллергологического журнала» он является с момента основания этого издания (2004 г.). В 2014 г. Г.О. Гудима стал ответственным секретарем редколлегии журнала «Иммунология», а в 2017 г. был назначен заместителем главного редактора. Его работа внесла существенный вклад в поддержание высокого уровня журнала, который уже более 40 лет является ведущим отечественным научным изданием в области иммунологии, индексируется в российских и международных системах цитирования, имеет высокий импакт-фактор.

Успехи научной деятельности Г.О. Гудимы отмечены рядом государственных и ведомственных наград и знаков отличия. Он награжден медалью «В память 850-летия Москвы», почетной грамотой ФМБА России, знаком отличия «Ветеран атомной энергетики и промышленности», памятной медалью «За доблестный труд. Аветик Бурназян» ФМБА России.

Редакционная коллегия «Российского Аллергологического Журнала» поздравляет Георгия Олеговича с юбилеем, желает ему крепкого здоровья, новых успехов и научных достижений!

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA13056>

Практические вопросы применения эмолентов с целью профилактики обострений atopического дерматита в сезон цветения: резолюция экспертов

Е.С. Феденко¹, И.Н. Захарова², О.В. Зайцева³, А.Н. Пампура^{2, 4}, О.Б. Тамразова⁵

¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

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

⁴ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Москва, Российская Федерация

⁵ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В феврале 2023 года состоялось совещание Совета экспертов, в котором приняли участие ведущие специалисты в области аллергологии, педиатрии и дерматовенерологии.

Рабочая группа обсудила проблемы сенсибилизации к пыльцевым аллергенам у пациентов с atopическим дерматитом и обострения заболевания в период цветения растений, а также формирования чрескожной сенсибилизации через повреждённый эпидермальный барьер. Эксперты комплексно рассмотрели критерии, которым должен отвечать современный эмомент, применяемый для ухода за кожей больных atopическим дерматитом; обсудили роль увлажняющих средств в профилактике сезонных обострений atopического дерматита на основании проведённого ранее исследования и выработали единые рекомендации о принципах ведения таких пациентов.

Высказаны предложения о дальнейших информационных и организационных мероприятиях, направленных на расширение знаний пациентов и врачей о проблеме чрескожной сенсибилизации к аэроаллергенам у больных atopическим дерматитом, их роли в развитии сезонных обострений и возможности их профилактики с использованием современных эмоментов.

Ключевые слова: atopический дерматит; эмоменты; эпидермальный барьер; пыльцевая аллергия; чрескожная сенсибилизация.

Как цитировать

Феденко Е.С., Захарова И.Н., Зайцева О.В., Пампура А.Н., Тамразова О.Б. Практические вопросы применения эмоментов с целью профилактики обострений atopического дерматита в сезон цветения: резолюция экспертов // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 2. С. 120–129.
DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA13056>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA13056>

Practical issues of using emollients for the prevention of exacerbations of atopic dermatitis during the flowering season: Expert resolution

Elena S. Fedenko¹, Irina N. Zakharova², Olga V. Zaytseva³, Alexander N. Pampura^{2, 4}, Olga B. Tamrazova⁵

¹ National Research Center — Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

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

⁴ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Moscow, Russian Federation

⁵ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

In February 2023, a meeting of the Council of Experts was held, attended by leading specialists in the fields of allergology, pediatrics and dermatology.

The Working Group discussed the problem of sensitization to pollen allergens in patients with atopic dermatitis and exacerbation of the disease during the pollination season of plants, as well as the formation of epicutaneous sensitization through a damaged epidermal barrier. The experts comprehensively considered the criteria that a modern emollient used for the care of atopic dermatitis patients' skin should meet, discussed the role of moisturizers in preventing seasonal exacerbations of atopic dermatitis based on previously conducted research, and developed unified recommendations on the principles of managing this type of patients.

Suggestions were made for further informational and organizational measures aimed at expanding the knowledge of patients and medical specialists about the problem of epicutaneous sensitization to aeroallergens in atopic dermatitis patients, their role in the development of seasonal exacerbations of atopic dermatitis, and the possibility of their prevention using modern emollients.

Keywords: atopic dermatitis; emollients; epidermal barrier; pollen allergy; cutaneous sensitization.

To cite this article

Fedenko ES, Zakharova IN, Zaytseva OV, Pampura AN, Tamrazova OB. Practical issues of using emollients for the prevention of exacerbations of atopic dermatitis during the flowering season: Expert resolution. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(2):120–129. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA13056>

ВВЕДЕНИЕ

В 2023 году в Москве прошло совещание экспертов в области аллергологии, педиатрии и дерматологии, посвящённое роли профилактического применения эмоленов в сезон цветения различных растений у пациентов с atopическим дерматитом (АтД) и сопутствующей пыльцевой сенсibilизацией. Совещание было организовано по результатам клинического исследования средств марки La Roche Posay серии Lipikar — Липикар Синдет и Липикар Бальзам АР+М, проведённого в 2022 году на базе ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Обсуждались вопросы принципов лечения пациентов с АтД и сопутствующими аллергическими заболеваниями, обусловленными пыльцевой сенсibilизацией; были разработаны рекомендации по использованию средств серии Lipikar в сезон цветения различных растений с целью профилактики обострений АтД; предложены мероприятия по расширению знаний пациентов и врачей по данной проблеме, которые предусматривают обмен опытом между экспертами из разных областей медицины.

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА ТЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Атопический дерматит — мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующее зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1]. Распространённость АтД оценивается в 15–20% среди детей и 1–3% среди взрослых по всему миру [2]. АтД является социально и экономически значимым заболеванием, оказывающим существенное влияние на качество жизни пациентов и их ближайшее окружение, а также на психическое здоровье [3].

АтД является заболеванием со сложным патогенезом, ведущую роль в котором играют генетически детерминированные нарушения функции кожного барьера (мутации генов филаггрина, клаудина-1, ингибитора сериновых протеаз типа Kazal-5) [4–6], активация Т₂-иммунного воспаления различными антигенами, формирование IgE-специфической сенсibilизации к аллергенам [7, 8].

Значительное влияние на развитие АтД и поддержание воспаления кожи оказывают факторы внешней среды, такие как температура, влажность, ультрафиолетовое излучение, загрязнение воздуха, воздействие табачного дыма, жёсткость воды. В нескольких эпидемиологических исследованиях была показана связь между распространённостью АтД и загрязнением воздуха оксидом азота, диоксидом серы, озоном, выхлопными газами [9].

Особое значение в патогенезе АтД имеет контакт повреждённой кожи с аэроаллергенами, которые являются доказанными триггерными факторами АтД наряду с пищевыми, грибковыми и бактериальными аллергенами.

В ряде исследований было показано, что круглогодичные аллергены клещей домашней пыли, тараканов, перхоти домашних животных способны проникать в эпидермис и ухудшать течение АтД у сенсibilизированных пациентов при кожном контакте [10]. Механизмы, посредством которых аэроаллергены оказывают влияние на тяжесть течения АтД, пока не до конца изучены. В одном исследовании на модели мышей с АтД было показано, что аллергены клещей домашней пыли способны напрямую активировать тучные клетки MRGPRB2+ и ноцицептивные сенсорные нейроны TRPV1+Tas1+, вызывая Т₂-воспаление кожи; следовательно, нейроиммунное взаимодействие может играть роль в воспалении кожи, вызываемом контактом с аэроаллергенами [11].

Аналогичное влияние способны оказывать и различные пыльцевые аллергены. Серия клинических случаев, представленных в статье S.G. Hostetler и соавт. [12], описывает больных со значительным усилением тяжести течения АтД на открытых участках тела (лицо, шея, зона декольте, руки) в сезон цветения различных растений. В двойном слепом контролируемом исследовании T. Werfel и соавт. [13] продемонстрировано, что после экспозиции аллергенов пыльцы злаковых трав в Венской аллергенной камере у пациентов с АтД и соответствующей сенсibilизацией возникало обострение АтД, преимущественно на открытых участках кожи, чего не наблюдалось в контрольной группе, не контактировавшей с аллергенами.

Схожие данные были получены в работе R. Fölster-Holst и соавт. [14]: в ходе клинического исследования оценивали тяжесть течения АтД в сезон цветения берёзы в двух группах. Первую группу составили 33 пациента с АтД, сенсibilизированные к пыльце берёзы, во второй группе было 22 пациента без сенсibilизации к пыльце берёзы. По результатам исследования показано, что существует прямая корреляция между экспозицией пыльцы и усилением тяжести течения АтД. У больных АтД, сенсibilизированных к аллергенам пыльцы берёзы, отмечалось более тяжёлое течение АтД в сезон цветения по сравнению с больными АтД, не имеющими сенсibilизации к аллергенам пыльцы деревьев, однако усиление тяжести АтД в сезон цветения на открытых участках кожи отмечалось в обеих группах. Это может объясняться тем, что выделение липидов из пыльцы, которые проявляют химические и функциональные сходства с лейкотриенами и простагландинами (ассоциированные с пыльцой липидные медиаторы), может способствовать усугублению симптомов через индукцию Th₂-ответа. Попадание пыльцы на кожу может оказывать также дополнительный повреждающий эффект за счёт протеазной активности пыльцы: под действием протеаз происходит нарушение связи между корнеоцитами, что способствует ещё более успешному проникновению аллергенов в кожу [15].

Проникновение аллергенов через повреждённый эпидермальный барьер может приводить к формированию чрескожной (транскутанной) сенсibilизации.

В настоящее время наиболее детально изучен механизм формирования чрескожной сенсибилизации к пищевым аллергенам арахиса и яйца, присутствующим в составе домашней пыли в виде мелкодисперсных пылевых частиц, с последующим развитием пищевой аллергии [16]. В экспериментальных моделях на мышах показано, что обязательным условием для формирования чрескожной сенсибилизации является нарушение целостности кожного барьера, возникающее вследствие дефицита филаггрина или механического повреждения. Показано также, что проникновение аллергенов через повреждённый кожный барьер, в том числе при расчёсывании кожи при АТД, тесно связано с формированием пищевой аллергии и системных аллергических реакций, в том числе анафилаксии. Основными компонентами иммунной системы, ответственными за формирование чрескожной сенсибилизации, являются тимический стромальный лимфопоэтин (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) и интерлейкин-33 (IL-33) [17, 18]. Концентрация TSLP увеличивается в роговом слое кожи у пациентов с АТД и положительно коррелирует с тяжестью АТД. Наблюдается высокий уровень экспрессии TSLP кератиноцитами у детей с АТД и эпителиальными клетками у лиц, страдающих бронхиальной астмой. Мыши, неспособные синтезировать TSLP, защищены от развития аллергического воспаления кожи и дыхательных путей после воздействия аллергенов, а также от гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии, что подчёркивает важность этого цитокина в развитии аллергической сенсибилизации.

Противовоспалительные цитокины — фактор некроза опухоли-альфа (tumor necrosis factor- α , TNF- α) и IL-1 α , выделяемые в ответ на механическое повреждение кожи, стимулируют экспрессию TSLP *in vivo* человеческими кератиноцитами. Экспрессия TSLP коррелирует со степенью зрелости клеток Лангерганса, увеличением количества рецепторов TSLP на них, миграцией клеток Лангерганса в периферические лимфатические узлы кожи, где они стимулируют дифференциацию незрелых Th-клеток в Th₂-клетки и пролиферацию Th₂ [17, 19]. TSLP вызывает миграцию Th₂-направленных антигенпрезентирующих клеток кожи в мезентериальные лимфатические узлы кишечника после механического повреждения кожи, что объясняет возможность развития системных реакций при чрескожном попадании аллергенов [20].

Другим эпителиальным цитокином, который высвобождается в ответ на характерные для АТД дефекты в структуре кожного барьера, является IL-33. IL-33 является членом семейства цитокинов IL-1, экспрессируется в эпителиальных барьерных тканях, а также лимфоидных органах и играет важную роль в запуске аллергического воспаления после воздействия аллергенов [18]. У людей с АТД наблюдается повышение уровня IL-33 в сыворотке крови и в коже. При экспериментальном моделировании чрескожной сенсибилизации на мышах было показано, что IL-33 поляризует дендритные клетки кожи

и врождённые лимфоидные клетки, запуская продукцию цитокинов T₂-типа; стимулирует увеличение выработки IL-5 и IL-13 Th₂-лимфоцитами и способствует повышению уровня сывороточного IgE и эозинофилии крови [21, 22].

Изменение микробиома кожи при АТД может также вносить вклад в формирование чрескожной сенсибилизации к ряду аллергенов. Бактерии-комменсалы кожи оказались необходимыми для резидентных Т-клеток кожи, в том числе они «обучают» кератиноциты эффективно бороться с патогенами кожи. Комменсалы также необходимы для формирования толерантности организма хозяина к нормальной колонизирующей флоре кожи, а избыточный рост патогенных стафилококков (*Staphylococcus aureus*), наоборот, может приводить к нарушению формирования оральной толерантности к ряду аллергенов [18].

Доподлинно неизвестно, способны ли пыльцевые аллергены, проникающие через повреждённый кожный покров, обусловить развитие пищевой аллергии к перекрёстно реагирующим пищевым продуктам, подобно формированию чрескожной сенсибилизации к аллергенам арахиса с последующим развитием пищевой аллергии к арахису. Однако ряд работ показывает связь между употреблением в пищу растительных продуктов, содержащих гомологи мажорных пыльцевых аллергенов, и обострением АТД. В работах под руководством А. Wassmann-Otto [23] и R. Reekers [24] показано, что употребление больными АТД, сенсибилизированными к пыльце берёзы, перекрёстно реагирующих продуктов, содержащих PR-10 гомологи, вызывало отсроченные Т-клеточно-опосредованные реакции кожи, что приводило к усилению тяжести течения АТД.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ОБОСТРЕНИЙ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА В СЕЗОН ЦВЕТЕНИЯ

Исходя из совокупности доказательств, что пыльцевые аллергены оказывают влияние на тяжесть течения АТД при прямом контакте с кожей, а также при употреблении перекрёстно реагирующих пищевых продуктов, можно предположить, что ключевым направлением в профилактике обострений АТД в сезон цветения различных растений будут действия, направленные на восстановление и укрепление защитных свойств нарушенного кожного барьера и элиминацию аллергенов. Однако рекомендации по избеганию контакта с аллергенами, такие как ношение закрытой одежды, ограничение времени пребывания на улице и использование очистителей воздуха в помещении, не имеют доказанной эффективности и могут значительно изменить обычный образ жизни пациентов, а также увеличить их финансовые затраты, что только усугубляет бремя АТД [25].

Эмоленты являются средством базисной терапии АТД. В случае лёгкого течения заболевания эмоленты

могут использоваться в качестве монотерапии [1, 26]. В среднетяжёлых и тяжёлых случаях эмоленты должны быть частью комбинированной терапии и использоваться для поддерживающего лечения и профилактики обострений АтД [27]. Главными целями назначения эмолентов при АтД являются восстановление барьерной функции кожи, подавление воспаления, пролонгирование ремиссии основного заболевания, уменьшение частоты рецидивов, уменьшение симптомов сухости кожи, стероидсберегающий эффект и улучшение переносимости терапии [28].

Современные эмоленты представлены сложными многокомпонентными средствами, воздействующими на основные патогенетические звенья АтД, и включают 5 ключевых компонентов [29]:

- увлажняющие агенты, хумектанты (например, глицерин, мочеви́на, пропиленгликоль, гиалуроновая кислота) необходимы для увлажнения поверхностных слоёв кожи и восполнения дефицита естественного увлажняющего фактора кожи (natural moisturizing factor, NMF). В зависимости от молекулярного веса они могут увлажнять либо верхние слои (гиалуроновая кислота), либо проникать в более глубокие слои кожи (мочевина, глицерин);
- плёнообразующие вещества (например, ланолин, вазелин, другие минеральные и растительные масла) восполняют дефицит липидов в наружных слоях кожи, образуют гидрофобную плёнку, которая уменьшает потерю влаги через кожу за счёт окклюзионного эффекта;
- смягчающие компоненты/эмоленты (церамиды, жирные кислоты, изопропил изостеарат) проникают в глубокие слои кожи, восполняют дефицит естественных липидов, способствуют восстановлению оптимального состава и структуры липидного матрикса и дефицита липидного компонента корнеоцитов;
- противозудные/успокаивающие компоненты (например, ниацинамид, сквалан) предотвращают или облегчают зуд, тем самым предотвращая расчёсы кожи и нарушение её физической целостности;
- многофункциональные средства, поддерживающие регенерацию и дифференцировку эпидермиса (например, декспантенол), — ключевой фактор воздействия на патогенез ксероза — позволяют усилить эффекты других компонентов эмолента, стимулируют регенерацию и нормальную дифференцировку кератиноцитов.

Стоит подчеркнуть разницу между понятиями «эмоленты» и «эмоленты плюс»: первые не содержат фармакологически активных веществ и включают только базовые компоненты без самостоятельной терапевтической активности, такие как растительные масла, парафины, мочеви́на и т.д. «Эмоленты плюс» содержат биологически активные компоненты (растительного или бактериального происхождения, реже — синтетического), которые проявляют терапевтические эффекты и действуют в синергизме со вспомогательными веществами [26].

Одним из таких средств является липидовосполняющий бальзам для лица и тела младенцев, детей и взрослых «Липикар бальзам AP+M» (La Roche-Posay, Франция). В состав этого средства входят лизат бактерий *Vitreoscilla filiformis* — *Aqua Posae filiformis* (APF), микрорезил и термальная вода, оказывающие успокаивающее и противовоспалительное действие. Комплекс APF имеет доказанную эффективность в разрушении бактериальной биоплёнки и восстановлении нормального состава микробиома кожи [30, 31]. Микрорезил, входящий в состав бальзама, предотвращает образование биоплёнки *S. aureus*, ограничивая адгезию и пролиферацию этих бактерий. Кроме того, микрорезил укрепляет кожный барьер, регулирует увлажнение кожи, инактивирует воспалительную реакцию, повышает экспрессию антимикробных пептидов и ингибирует рецептор зуда [32]. В состав бальзама входят также активные ингредиенты с липидовосстанавливающим действием и ниацинамид в высокой концентрации. Таким образом, уникальный состав бальзама позволяет эффективно уменьшать зуд и раздражение, увеличивать период ремиссии и способствовать восстановлению нормального состава микробиома кожи.

Профилактический эффект применения эмолентов в сезон цветения различных растений у сенсibilизированных к пыльцевым аллергенам больных АтД изучен не в полной мере, однако в ряде проведённых ранее исследований были получены данные, указывающие на то, что применение эмолентов помогает задерживать проникновение пыльцевых аллергенов через повреждённый кожный барьер. В экспериментах R. Fölster-Holst и соавт. [14] было показано, что пыльцевые аллергены в зависимости от их размера могут проникать в волосяные фолликулы (трансфолликулярный путь) на различную глубину. Было показано также, что при трансфолликулярном проникновении пыльцевые аллергены способны вызывать сенсibilизацию организма. Волосяные фолликулы являются важной целью для аллергенов, так как они окружены плотной сетью дендритных клеток и представляют собой долгосрочный резервуар для веществ, контактирующих с кожей: время хранения веществ в волосяных фолликулах может достигать одной недели. Следовательно, аллергены, проникающие в волосяные фолликулы, могут вызывать раздражение кожи в течение продолжительного периода времени.

Результаты исследований показали, что нанесение эмолентов на кожу ушей свиней может уменьшать проникновение аллергенов через волосяные фолликулы [33]. Аналогичный результат был получен в исследовании J. Lademann и соавт. [34], которые изучали проникновение пыльцевых аллергенов через волосяные фолликулы в *in vitro* моделях кожи уха свиньи и кожи человека. В исследовании C. Billmann-Eberwein и соавт. [35], проведённом на больных АтД, сенсibilизированных к пыльцевым аллергенам, было показано, что нанесение на кожу обогащённого жирными кислотами эмолента

перед аппликационным патч-тестом с пыльцевыми аллергенами предотвращало или уменьшало развитие воспаления кожи.

В 2022 году в Москве на базе клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России проведено исследование клинической эффективности и безопасности применения косметических средств марки La Roche Posay — Lipikar Syndet (Липикар Синдет) и Lipikar Baume AP+M (Липикар Бальзам АП+М) — в профилактике обострений АтД у детей и взрослых в сезон цветения различных растений. В одноцентровое простое открытое проспективное сравнительное исследование было включено 60 пациентов с диагнозом АтД лёгкой и средней степени тяжести, сенсibilизированных к пыльцевым аллергенам, из которых сформировали две группы. Пациенты основной группы ежедневно использовали средства серии Lipikar и получали стандартную терапию АтД; пациенты контрольной группы получали только стандартную терапию АтД. Исследование включало три визита, на каждом из которых кроме корнеометрии проводилась оценка тяжести АтД с использованием шкалы SCORAD (scoring of atopic dermatitis), качества жизни и интенсивности кожного зуда. Первичной конечной точкой исследования было изменение показателей индекса SCORAD. Результаты показали, что в основной группе достоверно снизился индекс SCORAD к 14-му дню исследования, в то время как в контрольной группе изменений не отмечалось. Кроме того, к 28-му дню исследования индекс SCORAD в основной группе был достоверно ниже, чем в контрольной. При оценке вторичных конечных точек исследования было показано, что у пациентов основной группы улучшалось качество жизни, снижалась интенсивность кожного зуда и увеличивалась степень увлажнённости кожи по сравнению с группой контроля. Нежелательных явлений в ходе исследования не зарегистрировано. Таким образом, было продемонстрировано, что применение средств серии Lipikar в комплексе с медикаментозной терапией не только хорошо переносилось больными АтД, но и способствовало уменьшению степени тяжести АтД, связанной с контактным воздействием пыльцевых аллергенов на кожу больных, что свидетельствует о протективном влиянии средств данной серии на функцию эпидермального барьера [36].

В ходе исследования также был рассчитан расход используемых средств за 28 дней исследования путём взвешивания. Данные представлены в виде медиан и интерквартильного размаха (Me [Q1%; Q3%]).

Расход эмолента «Липикар Бальзам АП+М» у взрослых пациентов основной группы (19 человек) составил 1350 г [950; 2100], у детей до 15 лет (11 человек) — 980 г [520; 1585]. Максимальный расход — 2900 г. Минимальный расход эмолента «Липикар АП+М» у ребёнка 6 лет составил 320 г.

Расход моющего средства «Липикар Синдет» составил 950 г [550; 1750] у взрослых и 900 г [780; 1500] у детей

до 15 лет. Минимальный расход — 120 г, максимальный — 2200 г.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТОВ

В настоящее время достаточно детально изучен вопрос формирования чрескожной сенсibilизации: определена роль аллергенов клещей домашней пыли в поддержании хронического воспаления кожи больных АтД; доказано в экспериментальных моделях, что при чрескожной сенсibilизации к пищевым аллергенам (арахис, яйцо) развиваются системные реакции со стороны желудочно-кишечного и респираторного тракта [37]. В ряде исследований был рассмотрен вопрос возможности использования эмоленов в качестве вторичной профилактики АтД и развития пищевой аллергии. В частности, в исследовании PEBBLES было показано, что профилактическое применение эмоленов 2 раза в день не менее 5 дней в неделю в течение 6 месяцев у младенцев группы риска по развитию АтД препятствовало развитию сенсibilизации к пищевым аллергенам к 6-месячному возрасту и уменьшало проявления АтД к 6 и 12 месяцам жизни [38]. Тем не менее всё ещё недостаточно изучены иммунологические реакции других органов-мишеней при чрескожной сенсibilизации к пыльцевым аллергенам, не изучена роль чрескожной сенсibilизации к пыльцевым аллергенам в развитии атопического марша.

ВЫВОДЫ

На совещании Совета экспертов были обсуждены проблемы, связанные с возможностями профилактики обострений АтД, обусловленных сезонным воздействием пыльцевых аллергенов. В ходе обсуждения были обозначены следующие проблемы.

1. Несмотря на частую встречаемость сенсibilизации к пыльцевым аллергенам у больных АтД и очевидность сезонных обострений заболевания, до сих пор не изучены до конца подлежащие иммунологические механизмы; не разработаны единые подходы к диагностике и лечению таких пациентов.
2. Со стороны врачей-специалистов и пациентов сохраняется недостаточная информированность о важности восстановления кожного барьера эмолентами, особенно в период активного воздействия пыльцевых аллергенов.
3. Необходимо повышать осведомлённость врачей-специалистов и пациентов с АтД о проблеме формирования чрескожной сенсibilизации, в том числе к пищевым аллергенам, и рассмотреть применение эмоленов как одного из патогенетически обоснованных вариантов профилактики.

На основании результатов исследования была продемонстрирована научная обоснованность и эффективность применения средств серии Lipikar (Липикар Бальзам АП+М и Липикар Синдет) для профилактики обострений и снижения степени тяжести АтД, уменьшения кожного зуда, улучшения качества жизни детей и взрослых с пыльцевой сенсibilизацией в сезон цветения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе совещания Совета экспертов рассмотрена проблема сезонных обострений АтД у лиц, сенсibilизированных к пыльцевым аллергенам, и возможности её профилактики. Наблюдаемое усиление тяжести течения АтД при контакте кожи с пылью, даже у больных, не имеющих сенсibilизации к пыльцевым аллергенам, делает вопрос сезонной профилактики актуальным для всех больных АтД. Другие иммунологические механизмы, кроме известных IgE-опосредованных реакций, запускаемых воздействием пыльцевых аллергенов через нарушенный кожный барьер, изучены не до конца, что требует дальнейших исследований с целью разработки персонализированного подхода и единых алгоритмов диагностики и лечения таких пациентов.

В ходе обсуждения были сделаны следующие выводы.

Эмоленты рекомендованы в качестве базисной терапии для ухода за кожей больных АтД любого возраста и при любой степени тяжести заболевания. Современные эмульенты, применяемые у больных АтД, должны иметь в составе увлажняющие компоненты, липиды, смягчающие средства-эмоленты, успокаивающие средства и средства, улучшающие дифференцировку эпидермиса, что обусловлено патогенетическими механизмами заболевания.

Эмомент «Липикар Бальзам АП+М» является «эмоментом-плюс»: состав средства полностью соответствует концепции «пяти ключевых компонентов» и благодаря уникальному комплексу АПФ и микрорезилу оказывает благоприятное влияние на микробиом кожи, улучшает защитные свойства эпидермального барьера, что подтверждается клиническими исследованиями.

Средства серии Lipikar (Бальзам АП+М и Синдет) в комплексе с базисной терапией в сезон цветения различных растений у больных АтД, сенсibilизированных к пыльцевым аллергенам, хорошо переносятся пациентами, что приводило к уменьшению тяжести течения заболевания и улучшению качества жизни по сравнению с группой контроля.

Средства серии Lipikar могут рассматриваться в качестве профилактики сезонных обострений АтД в период цветения различных растений у всех больных АтД.

Требуется повышение информированности врачей-специалистов и врачей смежных специальностей, в первую очередь дерматологов и педиатров, о высоком риске развития чрескожной сенсibilизации к пищевым

и аэроаллергенам, в том числе сезонным, у больных АтД, а также о возможностях профилактики.

Необходимо повышение осведомлённости пациентов с сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам о доступных методах профилактики обострений АтД в сезон цветения растений, значимости ежедневного ухода за кожей и использовании эмульентов в комплексной терапии АтД в виде образовательных школ для пациентов, а также информационных памяток в электронном и печатном виде.

Рекомендована разработка алгоритма диагностики, профилактики и лечения пациентов с АтД, имеющих сенсibilизацию к пыльцевым аллергенам, с целью улучшения эффективности проводимой терапии и повышения качества жизни пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Совет экспертов был организован при поддержке компании La Roche Posay. Сотрудники компании La Roche Posay имели возможность ознакомиться с текстом резолюции до публикации и оставить комментарии касательно продукции компании, тем не менее все решения по финальному тексту принимали авторы публикации.

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). Все авторы в равной степени принимали участие в обсуждении роли пыльцевой аллергии в развитии обострений атопического дерматита и возможности их профилактики с использованием современных эмульентов серии Lipikar (La Roche-Posay, Франция). Написание статьи — Е.С. Феденко, О.Б. Тамразова; научное редактирование — И.Н. Захарова, О.В. Зайцева, А.Н. Пампура.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The Expert Council was organized with the support of La Roche Posay company. Employees of La Roche Posay had the opportunity to review the resolution text prior to publication and provide comments regarding the company's products. However, all decisions regarding the final text were made by the publication authors.

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. All authors discussed the role of pollen allergy in atopic dermatitis exacerbations and the possibility of their prevention using modern emollients of the Lipikar series (La Roche-Posay, France). Manuscript writing — E.S. Fedenko, O.B. Tamrazova; editing — I.N. Zakharova, O.V. Zaitseva, A.N. Pampura.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Federal clinical guidelines for the management of patients with atopic dermatitis. Moscow: Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists, Russian Association of Allergologist and Clinical Immunologist, Union of Pediatricians of Russia, National Alliance of Dermatovenerologists and Cosmetologists, 2021. Пе- жим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265_2. Дата обращения: 28.05.2023.
2. Nutten S. Atopic dermatitis: Global epidemiology and risk factors // *Ann Nutr Metab*. 2015. Vol. 66, Suppl. 1. P. 8–16. doi: 10.1159/000370220
3. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: The misery of living with childhood eczema // *Int J Clin Pract*. 2006. Vol. 60, N 8. P. 984–992. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01047.x
4. Liang Y., Chang C., Lu Q. The genetics and epigenetics of atopic dermatitis-filaggrin and other polymorphisms // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016. Vol. 51, N 3. P. 315–328. doi: 10.1007/s12016-015-8508-5
5. Birben E., Sackesen C., Turgutoğlu N., Kalayci O. The role of SPINK5 in asthma related physiological events in the airway epithelium // *Respir Med*. 2012. Vol. 106, N 3. P. 349–355. doi: 10.1016/j.rmed.2011.11.007
6. Egawa G., Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy // *Allergol Int*. 2018. Vol. 67, N 1. P. 3–11. doi: 10.1016/j.alit.2017.10.002
7. Ständer S. Atopic Dermatitis // *N Engl J Med*. 2021. Vol. 384, N 12. P. 1136–1143. doi: 10.1056/NEJMra2023911
8. Li H., Zhang Z., Zhang H., et al. Update on the pathogenesis and therapy of atopic dermatitis // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021. Vol. 61, N 3. P. 324–338. doi: 10.1007/s12016-021-08880-3
9. Kantor R., Silverberg J.I. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis // *Expert Rev Clin Immunol*. 2017. Vol. 13, N 1. P. 15–26. doi: 10.1080/1744666X.2016.1212660
10. Hostetler S.G., Kaffenberger B., Hostetler T., Zirwas M.J. The role of airborne proteins in atopic dermatitis // *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010. Vol. 3, N 1. P. 22–31.
11. Serhan N., Basso L., Sibilano R., et al. House dust mites activate nociceptor-mast cell clusters to drive type 2 skin inflammation // *Nat Immunol*. 2019. Vol. 20, N 11. P. 1435–1443. doi: 10.1038/s41590-019-0493-z
12. Hostetler S.G., Kaffenberger B., Hostetler T., Zirwas M.J. The role of airborne proteins in atopic dermatitis // *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010. Vol. 3, N 1. P. 22–31.
13. Werfel T., Heratizadeh A., Niebuhr M., et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 136, N 1. P. 96–103. e9. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.015
14. Fölster-Holst R., Galecka J., Weißmantel S., et al. Birch pollen influence the severity of atopic eczema: Prospective clinical cohort pilot study and ex vivo penetration study // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015. N 8. P. 539–548. doi: 10.2147/CCID.S81700
15. Knaysi G., Smith A.R., Wilson J.M., Wisniewski J.A. The skin as a route of allergen exposure: Part II. Allergens and role of the microbiome and environmental exposures // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017. Vol. 17, N 1. P. 7. doi: 10.1007/s11882-017-0675-4
16. Brough H.A., Nadeau K.C., Sindher S.B., et al. Epicutaneous sensitization in the development of food allergy: What is the evidence and how can this be prevented? // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 9. P. 2185–2205. doi: 10.1111/all.14304
17. Strid J., Hourihane J., Kimber I., et al. Disruption of the stratum corneum allows potent percutaneous immunization with protein antigens resulting in a dominant systemic Th2 response // *Eur J Immunol*. 2004. Vol. 34, N 8. P. 2100–2109. doi: 10.1002/eji.200425196
18. Brough H.A., Nadeau K.C., Sindher S.B., et al. Epicutaneous sensitization in the development of food allergy: What is the evidence and how can this be prevented? // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 9. P. 2185–2205. doi: 10.1111/all.14304
19. Soumelis V., Reche P.A., Kanzler H., et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP // *Nat Immunol*. 2002. Vol. 3, N 7. P. 673–680. doi: 10.1038/ni805
20. Oyoshi M.K., Larson R.P., Ziegler S.F., Geha R.S. Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a T(H)2 response by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoietin expression // *J Allergy Clin Immunol*. 2010. Vol. 126, N 5. P. 976–984.e9845. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.041
21. Tordesillas L., Goswami R., Benedé S., et al. Skin exposure promotes a Th2-dependent sensitization to peanut allergens // *J Clin Invest*. 2014. Vol. 124, N 11. P. 4965–4975. doi: 10.1172/JCI75660
22. Komai-Koma M., Brombacher F., Pushparaj P.N., et al. Interleukin-33 amplifies IgE synthesis and triggers mast cell degranulation via interleukin-4 in naïve mice // *Allergy*. 2012. Vol. 67, N 9. P. 1118–1126. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02859.x
23. Wassmann-Otto A., Heratizadeh A., Wichmann K., Werfel T. Birch pollen-related foods can cause late eczematous reactions in patients with atopic dermatitis // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 10. P. 2046–2054. doi: 10.1111/all.13454
24. Reekers R., Busche M., Wittmann M., et al. Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens // *J Allergy Clin Immunol*. 1999. Vol. 104, N 2, Pt. 1. P. 466–472. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70395-7
25. De Bruin-Weller M., Gadkari A., Auziere S., et al. The patient-reported disease burden in adults with atopic dermatitis: A cross-sectional study in Europe and Canada // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Vol. 34, N 5. P. 1026–1036. doi: 10.1111/jdv.16003
26. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: Part I // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018. Vol. 32, N 5. P. 657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
27. Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G., et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies // *J Am Acad Dermatol*. 2014. Vol. 71, N 1. P. 116–132. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023
28. Ring J., Alomar A., Bieber T., et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part I // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012. Vol. 26, N 8. P. 1045–1060. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x
29. Giménez-Arnau A. Standards for the protection of skin barrier function // *Curr Probl Dermatol*. 2016. N 49. P. 123–134. doi: 10.1159/000441588
30. Guéniche A., Dahel K., Bastien P., et al. Vitreoscilla filiformis bacterial extract to improve the efficacy of emollient used in atopic dermatitis symptoms // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008. Vol. 22, N 6. P. 746–747. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02428.x

31. Gueniche A., Knaudt B., Schuck E., et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study // *Br J Dermatol*. 2008. Vol. 159, N 6. P. 1357–1363. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08836.x

32. Mainzer C., Le Guillou M., Vyumvuhore R., et al. Clinical efficacy of oligofructans from ophiopogon *Japonicas* in reducing atopic dermatitis flare-ups in Caucasian patients // *Acta Derm Venereol*. 2019. Vol. 99, N 10. P. 858–864. doi: 10.2340/00015555-3224

33. Meinke M.C., Patzelt A., Richter H., et al. Prevention of follicular penetration: Barrier-enhancing formulations against the penetration of pollen allergens into hair follicles // *Skin Pharmacol Physiol*. 2011. Vol. 24, N 3. P. 144–150. doi: 10.1159/000323018

34. Lademann J., Patzelt A., Richter H., et al. Comparison of two in vitro models for the analysis of follicular penetration and its prevention by barrier emulsions // *Eur J Pharm Biopharm*. 2009. Vol. 72, N 3. P. 600–604. doi: 10.1016/j.ejpb.2009.02.003

35. Billmann-Eberwein C., Rippke F., Ruzicka T., et al. Modulation of atopy patch test reactions by topical treatment of human skin with a fatty acid-rich emollient // *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2002. Vol. 15, N 2. P. 100–104. doi: 10.1159/000049396

36. Литовкина А.О., Смольников Е.В., Елисютина О.Г., Феденко Е.С. Современные эмоленды в профилактике обострений atopического дерматита в сезон цветения // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 1. С. 41–51. doi: 10.36691/RJA4136

37. Luger T., Amagai M., Dreno B., et al. Atopic dermatitis: Role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents // *J Dermatol Sci*. 2021. Vol. 102, N 3. P. 142–157. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.04.007

38. Lowe A.J., Su J.C., Allen K.J., et al. A randomized trial of a barrier lipid replacement strategy for the prevention of atopic dermatitis and allergic sensitization: The PEBBLES pilot study // *Br J Dermatol*. 2018. Vol. 178, N 1. P. e19–e21. doi: 10.1111/bjd.15747

REFERENCES

1. Federal clinical guidelines for the management of patients with atopic dermatitis. Moscow: Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists, Russian Association of Allergologist and Clinical Immunologist, Union of Pediatricians of Russia, National Alliance of Dermatovenereologists and Cosmetologists; 2021. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265_2 Accessed: 28.05.2023.
2. Nutten S. Atopic dermatitis: Global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(Suppl 1):8–16. doi: 10.1159/000370220
3. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: The misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract*. 2006;60(8):984–992. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01047.x
4. Liang Y, Chang C, Lu Q. The genetics and epigenetics of atopic dermatitis-filaggrin and other polymorphisms. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(3):315–328. doi: 10.1007/s12016-015-8508-5
5. Birben E, Sackesen C, Turgutoğlu N, Kalayci O. The role of SPINK5 in asthma related physiological events in the airway epithelium. *Respir Med*. 2012;106(3):349–355. doi: 10.1016/j.rmed.2011.11.007
6. Egawa G, Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergol Int*. 2018;67(1):3–11. doi: 10.1016/j.alit.2017.10.002
7. Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1136–1143. doi: 10.1056/NEJMra2023911
8. Li H, Zhang Z, Zhang H, et al. Update on the pathogenesis and therapy of atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(3):324–338. doi: 10.1007/s12016-021-08880-3
9. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(1):15–26. doi: 10.1080/1744666X.2016.1212660
10. Hostettler SG, Kaffenberger B, Hostettler T, Zirwas MJ. The role of airborne proteins in atopic dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010;3(1):22–31.
11. Serhan N, Basso L, Sibilano R, et al. House dust mites activate nociceptor-mast cell clusters to drive type 2 skin inflammation. *Nat Immunol*. 2019;20(11):1435–1443. doi: 10.1038/s41590-019-0493-z
12. Hostettler SG, Kaffenberger B, Hostettler T, Zirwas MJ. The role of airborne proteins in atopic dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010;3(1):22–31.
13. Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(1):96–103.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.015
14. Fölster-Holst R, Galecka J, Weißmantel S, et al. Birch pollen influence the severity of atopic eczema: Prospective clinical cohort pilot study and ex vivo penetration study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;(8):539–548. doi: 10.2147/CCID.S81700
15. Knaysi G, Smith AR, Wilson JM, Wisniewski JA. The skin as a route of allergen exposure: Part II. Allergens and role of the microbiome and environmental exposures. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(1):7. doi: 10.1007/s11882-017-0675-4
16. Brough HA, Nadeau KC, Sindher SB, et al. Epicutaneous sensitization in the development of food allergy: What is the evidence and how can this be prevented? *Allergy*. 2020;75(9):2185–2205. doi: 10.1111/all.14304
17. Strid J, Hourihane J, Kimber I, et al. Disruption of the stratum corneum allows potent epicutaneous immunization with protein antigens resulting in a dominant systemic Th2 response. *Eur J Immunol*. 2004;34(8):2100–2109. doi: 10.1002/eji.200425196
18. Brough HA, Nadeau KC, Sindher SB, et al. Epicutaneous sensitization in the development of food allergy: What is the evidence and how can this be prevented? *Allergy*. 2020;75(9):2185–2205. doi: 10.1111/all.14304
19. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol*. 2002;3(7):673–680. doi: 10.1038/ni805
20. Oyoshi MK, Larson RP, Ziegler SF, Geha RS. Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a T(H)2 response by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoietin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):976–984.e9845. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.041
21. Tordesillas L, Goswami R, Benedé S, et al. Skin exposure promotes a Th2-dependent sensitization to peanut allergens. *J Clin Invest*. 2014;124(11):4965–4975. doi: 10.1172/JCI75660
22. Komai-Koma M, Brombacher F, Pushparaj PN, et al. Interleukin-33 amplifies IgE synthesis and triggers mast cell degranulation via interleukin-4 in naive mice. *Allergy*. 2012;67(9):1118–1126. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02859.x

23. Wassmann-Otto A, Heratizadeh A, Wichmann K, Werfel T. Birch pollen-related foods can cause late eczematous reactions in patients with atopic dermatitis. *Allergy*. 2018;73(10):2046–2054. doi: 10.1111/all.13454
24. Reekers R, Busche M, Wittmann M, et al. Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2 Pt 1):466–472. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70395-7
25. De Bruin-Weller M, Gadkari A, Auziere S, et al. The patient-reported disease burden in adults with atopic dermatitis: A cross-sectional study in Europe and Canada. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):1026–1036. doi: 10.1111/jdv.16003
26. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
27. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116–132. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023
28. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(8):1045–1060. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x
29. Giménez-Arnau A. Standards for the protection of skin barrier function. *Curr Probl Dermatol*. 2016;(49):123–134. doi: 10.1159/000441588
30. Guéniche A, Dahel K, Bastien P, et al. Vitreoscilla filiformis bacterial extract to improve the efficacy of emollient used in atopic dermatitis symptoms. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(6):746–747. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02428.x
31. Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol*. 2008;159(6):1357–1363. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08836.x
32. Mainzer C, Le Guillou M, Vyumvuhore R, et al. Clinical efficacy of oligofructans from *ophiopogon japonicus* in reducing atopic dermatitis flare-ups in caucasian patients. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(10):858–864. doi: 10.2340/00015555-3224
33. Meinke MC, Patzelt A, Richter H, et al. Prevention of follicular penetration: Barrier-enhancing formulations against the penetration of pollen allergens into hair follicles. *Skin Pharmacol Physiol*. 2011;24(3):144–150. doi: 10.1159/000323018
34. Lademann J, Patzelt A, Richter H, et al. Comparison of two in vitro models for the analysis of follicular penetration and its prevention by barrier emulsions. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009;72(3):600–604. doi: 10.1016/j.ejpb.2009.02.003
35. Billmann-Eberwein C, Rippke F, Ruzicka T, et al. Modulation of atopy patch test reactions by topical treatment of human skin with a fatty acid-rich emollient. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2002;15(2):100–104. doi: 10.1159/000049396
36. Litovkina AO, Smolnikov EV, Elisyutina OG, Fedenko ES. The role of modern emollients in prophylaxis of atopic dermatitis exacerbation during pollination season. *Russ J Allergy*. 2023;20(1):41–51. (In Russ). doi: 10.36691/RJA4136
37. Luger T, Amagai M, Dreno B, et al. Atopic dermatitis: Role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents. *J Dermatol Sci*. 2021;102(3):142–157. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.04.007
38. Lowe AJ, Su JC, Allen KJ, et al. A randomized trial of a barrier lipid replacement strategy for the prevention of atopic dermatitis and allergic sensitization: The PEBBLES pilot study. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):e19–e21. doi: 10.1111/bjd.15747

ОБ АВТОРАХ

* **Феденко Елена Сергеевна**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>;
eLibrary SPIN: 5012-7242; e-mail: efedks@gmail.com

Захарова Ирина Николаевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>;
eLibrary SPIN: 4357-3897; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Зайцева Ольга Витальевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>;
eLibrary SPIN: 3090-4876; e-mail: olga6505963@yandex.ru

Пампура Александр Николаевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>;
eLibrary SPIN: 9722-7961; e-mail: apampura@pedklin.ru

Тамразова Ольга Борисовна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>;
eLibrary SPIN: 5476-8497; e-mail: anait_tamrazova@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Elena S. Fedenko**, MD, Dr. Sci. (Med), Professor;
address: 24 Kashirskoe shosse, 115522 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>;
eLibrary SPIN: 5012-7242; e-mail: efedks@gmail.com

Irina N. Zakharova, MD, Dr. Sci. (Med), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>;
eLibrary SPIN: 4357-3897; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Olga V. Zaytseva, MD, Dr. Sci. (Med), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>;
eLibrary SPIN: 3090-4876; e-mail: olga6505963@yandex.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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7530>

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы: согласительный документ «Бронхиальная Астма и антагонисты ЛЕЙКОТриеновых рецепторов (БАЛЕТ)»

С.Н. Авдеев^{1, 2}, Н.А. Геппе¹, Н.И. Ильина³, И.В. Демко⁴, А.В. Жестков⁵, О.В. Зайцева⁶, Е.Г. Кондюрина⁷, И.В. Кукес⁸, О.М. Курбачева³, А.Б. Малахов¹, Ю.Л. Мизерницкий⁹, Н.М. Ненашева¹⁰, А.Н. Пампура^{9, 10}, В.А. Ревякина¹¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Российская Федерация

³ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация

⁴ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация

⁵ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

⁶ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

⁷ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

⁸ Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов, Москва, Российская Федерация

⁹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

¹⁰ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

¹¹ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Под эгидой Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийской общественной организации «Педиатрическое респираторное общество» состоялось совещание экспертов «Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы».

Астма является распространённым неинфекционным хроническим заболеванием дыхательных путей и характеризуется преходящей и изменяющейся по своей выраженности обструкцией дыхательных путей, гиперреактивностью бронхов и лежащим в основе воспалением.

Создание и широкое применение ингаляционных кортикостероидов и других инновационных классов препаратов для лечения бронхиальной астмы существенно повлияло на возможность достижения контроля над течением заболевания. Несмотря на это, в большинстве стран Европы больше половины пациентов с бронхиальной астмой имеют неконтролируемое течение заболевания. В последние десятилетия активно изучается класс блокаторов лейкотриеновых рецепторов, способствующих подавлению хронического аллергического воспаления у больных бронхиальной астмой. Большое количество исследований подтвердили эффективность монотерапии или в дополнение к ингаляционным кортикостероидам при астме лёгкой и средней степени тяжести во всех возрастных группах. Тем не менее эксперты отмечают, что в практической медицине специалисты продолжают задаваться вопросами эффективности и безопасности применения этого класса препаратов у пациентов с бронхиальной астмой.

В данном согласительном документе эксперты посчитали важным предоставить ответ на ряд актуальных вопросов, касающихся применения антилейкотриеновых препаратов в клинической практике.

Ключевые слова: согласительный документ; антагонисты лейкотриеновых рецепторов; бронхиальная астма.

Как цитировать

Авдеев С.Н., Геппе Н.А., Ильина Н.И., Демко И.В., Жестков А.В., Зайцева О.В., Кондюрина Е.Г., Кукес И.В., Курбачева О.М., Малахов А.Б., Мизерницкий Ю.Л., Ненашева Н.М., Пампура А.Н., Ревякина В.А. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы: согласительный документ «Бронхиальная Астма и антагонисты ЛЕЙКОТриеновых рецепторов (БАЛЕТ)» // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 2. С. 130–142. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7530>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7530>

Leukotriene receptor antagonists in the treatment of bronchial asthma: Consensus agreement “Bronchial Asthma and LEukoTriene receptor antagonists (BALET)”

Sergey N. Avdeev^{1, 2}, Natalia A. Geppe¹, Natalia I. Ilina³, Irina V. Demko⁴, Alexander V. Zhestkov⁵, Olga V. Zaitseva⁶, Elena G. Kondyurina⁷, Ilya V. Kukes⁸, Oksana M. Kurbacheva³, Aleksandr B. Malakhov¹, Yury L. Mizernitsky⁹, Natalya M. Nenasheva¹⁰, Alexander N. Pampura^{9, 10}, Vera A. Revyakina¹¹

¹ First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov university), Moscow, Russian Federation

² Pulmonology scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

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

⁴ Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

⁵ Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

⁶ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

⁷ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

⁸ International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists, Moscow, Russian Federation

⁹ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

¹¹ Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Under the auspices of the Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists and the Russian Pediatric Respiratory Society, an expert meeting on “Leukotriene receptor antagonists in the treatment of bronchial asthma” was held.

Asthma is a common noncommunicable chronic disorder of the airways, characterized by variable and recurring symptoms, airflow obstruction, bronchial hyper-responsiveness, and underlying inflammation.

The creation and widespread use of inhaled corticosteroids and other innovative classes of drugs for treating bronchial asthma have remarkably affected the ability to achieve control over the course of the disease. Regardless, in most European countries, more than half of patients with bronchial asthma have suboptimal disease control. Recently, a class of leukotriene receptor blockers that contribute to the suppression of chronic allergic inflammation in patients with asthma has been actively studied. The majority of studies confirmed the usefulness of montelukast as monotherapy and as an add-on therapy to inhaled corticosteroids in mild to moderate asthma across all age groups. However, experts noted that in practical medicine, healthcare providers continuously inquire about the effectiveness and safety of this class of medicines in patients with bronchial asthma. In this consensus document, the experts considered the importance of providing an answer to several topical questions regarding the use of antileukotriene therapy in clinical practice.

Keywords: consensus agreement; cysteinyl leukotriene receptor antagonist; bronchial asthma.

To cite this article

Avdeev SN, Geppe NA, Ilina NI, Demko IV, Zhestkov AV, Zaitseva OV, Kondyurina EG, Kukes IV, Kurbacheva OM, Malakhov AB, Mizernitsky YuL, Nenasheva NM, Pampura AN, Revyakina VA. Leukotriene receptor antagonists in the treatment of bronchial asthma: Consensus agreement “Bronchial Asthma and LEukoTriene receptor antagonists (BALET)”. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(2):130–142. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7530>

Список сокращений

АЛТР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов
АР — аллергический ринит
БА — бронхиальная астма
ДДБА — длительно действующие β 2-агонисты
ДИ — 95% доверительный интервал
ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды
КДБА — короткодействующие β 2-агонисты

ОШ — отношение шансов
Цис-ЛТ — цистеиниловые лейкотриеновые рецепторы 1-го типа
FDA (Food and Drug Administration) — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США
GINA (Global Initiative of Asthma) — Глобальная инициатива по диагностике и лечению астмы

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — одно из распространённых хронических неинфекционных заболеваний, от которого во всём мире страдает от 1 до 18% населения [1]. По данным проведённого метаанализа (2016), распространённость верифицированного диагноза БА в России, по результатам исследований в рамках международной программы ISAAC, составила у подростков 13–14 лет 5,3%, у первоклассников 7–8 лет — 4,7% [2]. Распространённость БА в Российской Федерации среди взрослых составляет 6,9% [3].

Согласно российским рекомендациям по лечению БА (клинические рекомендации «Бронхиальная астма», 2021; национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2021) и международным рекомендациям GINA (Глобальная инициатива по лечению астмы, 2022), для базисного лечения заболевания показаны ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), в том числе в комбинации с длительно действующими β 2-агонистами (ДДБА), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) [1, 4, 5], кромоны [4, 5], в случаях тяжёлой БА — моноклональные антитела к IgE, IL-5, IL-5R, IL-4R, IL-13 [1, 4, 5], тимусному стромальному лимфопоэтину [1].

Создание и широкое использование ИГКС и других инновационных классов препаратов для лечения БА существенно повлияло на возможности достижения контроля течения заболевания. ИГКС обладают мощным противовоспалительным действием и влияют на основные механизмы формирования БА, что определяет их доминирующее место в лечении заболевания. Несмотря на это, в большинстве стран Европы больше половины пациентов с БА имеют неконтролируемое течение заболевания [1]. По данным наблюдательного исследования 2018 года, проведённого в 22 городах Российской Федерации на базе 124 центров оказания первичной медицинской помощи, у 79% взрослых пациентов с БА не удалось достигнуть контроля течения заболевания, при этом максимальная доля больных с неконтролируемой или частично контролируемой БА (96,4%) выявлена

среди пациентов 1-й ступени по GINA. По мере увеличения объёма терапии на 3-й и 4-й ступенях (GINA) доля больных с отсутствием контроля БА уменьшилась до 78,6 и 71,4% соответственно, однако на 5-й ступени терапии доля больных с неконтролируемой или частично контролируемой БА, получавших высокие дозы ИГКС, увеличилась до 91,1% [6].

Среди потенциальных причин недостижения контроля заболевания отмечают низкую приверженность пациентов к лечению, клиническую инертность как со стороны пациента, так и со стороны врача и системы здравоохранения, отмену терапии на фоне развития нежелательных явлений, стероидофобию, недоступность лекарственной терапии, а также отсутствие или снижение эффекта при применении пациентами ряда генерических препаратов. Одной из возможных причин низкой приверженности и недостижения контроля заболевания больных БА при длительном использовании препаратов группы ИГКС и β 2-агонистов является риск развития нежелательных эффектов. Имеются опасения, что применение ИГКС, особенно в высоких дозах, может приводить к нарушению роста и метаболизма костной ткани, остеопорозу, психологическим и поведенческим нарушениям, дисфонии, кандидозу ротоглотки, рефлекторному кашлю и бронхоспазму, диссеминированной герпетической инфекции [7–10]. Включение в схему лечения ДДБА может вызывать у некоторых пациентов сердцебиение, тахикардию, повышение или понижение артериального давления, удлинение интервала Q–T, ажитацию, тревогу, повышенную возбудимость, мышечный тремор, головокружение, головную боль [7, 11].

Монотерапия АЛТР у детей, подростков и взрослых, а также комбинированная терапия ИГКС с добавлением АЛТР рассматривается как метод лечения, который позволяет снизить объём стероидной терапии за счёт воздействия на лейкотриеновый путь воспаления, который, как показывают исследования, не полностью подавляется ИГКС [12, 13]. Добавление АЛТР к терапии ИГКС может повысить приверженность пациентов к лечению и способствовать достижению стойкой и длительной ремиссии [14–16]. С учётом того, что лейкотриены играют

существенную роль в реализации аллергического воспаления бронхов, лечение антилейкотриеновыми препаратами приводит к уменьшению частоты и степени выраженности обострений, лабильности бронхов, потребности в β_2 -агонистах и снижению неспецифической гиперреактивности бронхов [15–18].

Цистеиниловые лейкотриены (LTC₄, LTD₄, LTE₄) являются сильными медиаторами воспаления — эйкозаноидами, которые выделяются разными клетками, в том числе тучными клетками и эозинофилами. Эти важные проаастматические медиаторы связываются с цистеиниловыми лейкотриеновыми рецепторами на множестве иммуноактивных клеток организма. Цистеиниловые лейкотриеновые рецепторы 1-го типа (Цис-ЛТ-рецепторы) присутствуют в дыхательных путях человека (в том числе в клетках гладких мышц бронхов, макрофагах) и других воспалительных клетках (включая эозинофилы и некоторые миелоидные стволовые клетки). Цис-ЛТ играют важную роль в патофизиологии БА и аллергического ринита (АР). При астме лейкотриенопосредованные эффекты включают бронхоспазм, увеличение секреции слизи, повышение проницаемости сосудов и привлечение эозинофилов в очаг воспаления. Цис-ЛТ активируют по крайней мере два типа рецепторов на гладкомышечных клетках, индуцируя их сокращение, и на эндотелиальных клетках, увеличивая проницаемость сосудов и вызывая сокращение мускулатуры бронхов в 1000 раз более сильное, чем гистамин. Цис-ЛТ усиливают приток эозинофилов и других воспалительных клеток, стимулируют пролиферацию и дифференцировку миофибробластов, способствуя таким образом развитию субэпителиального фиброза. Подавляющее большинство фармакологических эффектов Цис-ЛТ, имеющих отношение к патофизиологическим механизмам БА и АР, осуществляются через активацию специфических Цис-ЛТ₁-рецепторов, расположенных на тучных клетках, моноцитах и макрофагах, эозинофилах, базофилах, нейтрофилах, Т- и В-лимфоцитах, гладкомышечных клетках, бронхиальных фибробластах и эндотелиальных клетках [14, 22, 23].

Класс АЛТР-антагонистов Цис-ЛТ₁-рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст) широко используется в лечении БА и АР у взрослых и детей. Наиболее применяемым препаратом этой группы в мире является монтелукаст. В настоящее время на российском рынке класс АЛТР представлен только препаратом монтелукаст, в связи с чем при обсуждении места и роли класса АЛТР эксперты опираются на данные исследований именно монтелукаста и опыт его применения в реальной клинической практике у российских пациентов.

Монтелукаст представлен в России оригинальным препаратом Сингуляр и генерическими препаратами Монте-лукаст, Монлер, Монтевелл, Монтелюст, Глемонт, Монте-Р, Алмонт/Монтеласт, Экталуст, Синглон, Монтелар/Сингулекс, согласно Государственному реестру лекарственных средств (rosminzdrav.ru) [19]. Согласно инструкции

по медицинскому применению оригинального лекарственного препарата монтелукаст (Сингуляр), используются следующие схемы дозирования в зависимости от возраста пациента [19]: для детей от 2 до 5 лет — 1 жевательная таблетка в дозе 4 мг 1 раз в сутки вечером независимо от приема пищи; от 6 до 14 лет — 1 жевательная таблетка в дозе 5 мг 1 раз в сутки вечером независимо от приема пищи; для лечения пациентов старше 15 лет и взрослым рекомендуются таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 1 таблетка в сутки независимо от приема пищи. Для всех дозировок при лечении БА препарат принимают вечером, при терапии АР — в любое время суток по желанию пациента.

Монтелукаст — высокоактивное при приеме внутрь лекарственное средство, которое значительно снижает показатели воспаления при БА [19]. Существует большая доказательная база рандомизированных клинических исследований и исследований реальной клинической практики, демонстрирующих эффективность монтелукаста в улучшении симптомов и легочной функции при БА, уменьшении частоты обострений астмы и потребности в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА), снижении эозинофилии крови и продукции мокроты у взрослых и детей с БА различной степени тяжести [13–15, 17, 22]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что лейкотриены играют важную роль в патогенезе БА любой этиологии. В настоящий момент при персонализации терапии, по данным зарубежной медицинской литературы, выделяются основные фенотипы БА: аллергическая БА с ранним началом; эозинофильная БА с поздним началом; БА, индуцированная физической нагрузкой; БА на фоне ожирения; БА курильщиков; БА с выраженной дисфункцией мелких дыхательных путей; БА-аспириининдуцируемое респираторное заболевание; БА пожилых пациентов [20, 21].

Знание особенностей патофизиологических механизмов различных фенотипов и реакций на терапию наиболее значимо при выборе лечебной тактики для пациентов, которые неадекватно реагируют на традиционные методы лечения. Обнаружено, что у 1/3 больных БА по разным причинам может отмечаться недостаточный эффект ИГКС [23], в том числе вследствие ошибочной диагностики БА. Существует множество подтверждений, что в условиях реальной клинической практики некоторые фенотипы БА более чувствительны к антилейкотриеновым препаратам, чем к ИГКС. Фенотипы БА, при которых монтелукаст может быть эффективен в качестве монотерапии или дополнительной терапии к ИГКС, включают БА у пациентов с ожирением, БА курильщиков, БА-аспириининдуцируемое респираторное заболевание и вирусиндуцированную БА у детей [24–38]. Монтелукаст продемонстрировал особую эффективность при БА физического усилия и БА с сочетанным АР. По данным исследований, около 78% пациентов с БА страдают АР [39].

ОБСУЖДЕНИЕ СОГЛАСИТЕЛЬНОГО ДОКУМЕНТА: ОТВЕТЫ, ВАЖНЫЕ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

При обсуждении данного согласительного документа возник ряд актуальных для клинической практики вопросов, на которые эксперты посчитали важным дать ответы.

Врачи какой специальности устанавливают диагноз бронхиальной астмы — аллергологи, пульмонологи, терапевты/педиатры?

Установить диагноз БА и назначить лечение может лечащий врач любой специальности (педиатр, терапевт, врач общей практики, пульмонолог, аллерголог-иммунолог и др.) на основании жалоб и анамнестических данных пациента, результатов функциональных методов обследования, специфического аллергологического обследования при исключении других заболеваний [1, 4, 5].

Возможна ли монотерапия монтелукастом у пациентов с бронхиальной астмой?

Дети. Согласно российским рекомендациям по лечению БА, на 1-й ступени терапии у детей старше 2 лет можно использовать монотерапию АЛТР и кромонами [4, 5]. GINA не рекомендует использовать кромоны по причине доказанной их низкой эффективности (уровень А) [1].

Согласно национальной программе по лечению БА у детей, монтелукаст может применяться в качестве пробной терапии при АР, в том числе в сочетании с повторными эпизодами бронхиальной обструкции, которые могут провоцироваться острой респираторной вирусной инфекцией или физической нагрузкой у детей с АР [5].

Взрослые. Согласно российским и международным рекомендациям по лечению БА, монотерапия АЛТР может быть альтернативой ИГКС у пациентов с лёгкой персистирующей БА (ступень 2), а также у тех, кто отказывается или не может по каким-либо причинам принимать ИГКС [1, 4, 5]. В реальной клинической практике эксперты отмечают эффективность монотерапии АЛТР у взрослых пациентов с БА при наличии симптомов астмы в ответ на физическую нагрузку.

Когда и каким пациентам с бронхиальной астмой показана терапия монтелукастом?

На основании российских и международных рекомендаций по лечению БА, результатов клинических исследований монтелукаста и широкого опыта его применения можно выделить группы пациентов с БА, которым показана терапия монтелукастом.

- Ступень 2. АЛТР рекомендуют для терапии БА в сочетании с АР при вирусиндуцированной БА, астме физического усилия (как альтернатива ИГКС).
- Ступень 3. Детям старше 5 лет с лёгкой и среднетяжёлой БА в качестве базисной терапии рекомендуются низкие/средние дозы ИГКС и/или в комбинации

с ДДБА или в комбинации с АЛТР. У детей младше 5 лет в качестве дополнения к терапии ИГКС рекомендуются АЛТР.

- Ступень 4. Пациентам с БА старше 12 лет при недостаточном контроле БА на фоне использования средних доз ИГКС в комбинации с ДДБА рекомендуется повышение дозы ИГКС до максимальной в сочетании с ДДБА, или добавление АЛТР, или добавление теофиллина замедленного высвобождения. Детям 6–11 лет с неконтролируемым течением БА на фоне терапии низкими дозами ИГКС в комбинации с ДДБА и применением по требованию КДБА рекомендуется увеличение дозы ИГКС до средней в сочетании с ДДБА, или повышение до максимальных доз ИГКС+ДДБА (с учётом возможных побочных эффектов), или добавление АЛТР.
- Ступень 5. Детям в возрасте от 5 до 12 лет при превышении дозы ИГКС >800 мкг/сутки рекомендуется пробное лечение в комбинации с ДДБА или титропием бромидом в жидкостном ингаляторе (с 6 лет), АЛТР и ксантинами в течение 6 недель [4].
- При несогласии пациента или невозможности лечения препаратами ИГКС, ДДБА [1, 4, 5].

Какие существуют ограничения для назначения монтелукаста в настоящее время?

Противопоказанием к назначению монтелукаста являются детский возраст до 2 лет, повышенная чувствительность к препарату, фенилкетонурия (для жевательных таблеток 4 мг и 5 мг), дефицит лактазы, непереносимость лактозы и глюкозо-галактозная мальабсорбция (для таблеток, покрытых оболочкой, 10 мг). Монтелукаст при беременности и в период грудного вскармливания следует применять только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальные риски для плода или ребёнка [20].

Каковы профиль безопасности монтелукаста и частота встречаемости психоневрологических побочных эффектов у пациентов, принимавших монтелукаст?

Наиболее частыми побочными эффектами, согласно инструкции по применению препаратов, содержащих монтелукаст, были чувство жажды, сонливость, рвота, психомоторное возбуждение, головная боль и боль в животе [19].

Исследования показали, что монтелукаст благоприятно переносится пациентами [40–42]. Клинические и лабораторные побочные эффекты у пациентов, получавших монтелукаст, были в основном лёгкими, преходящими. Наиболее частыми клиническими нежелательными явлениями для всех видов лечения (плацебо, монтелукаст, активный контроль/обычная терапия) практически во всех исследованиях были инфекции верхних дыхательных путей, обострение астмы, фарингит и лихорадка. Клинический

и лабораторный профиль безопасности для монтелукаста был аналогичен наблюдаемому для плацебо или активного контроля/обычных методов лечения. Профиль безопасности монтелукаста не изменялся при длительном применении [42].

Анализ нежелательных явлений, связанных с приёмом монтелукаста в клинических исследованиях, включал в общей сложности 35 взрослых и 11 педиатрических плацебоконтролируемых клинических исследований, при этом 11 673 пациента получали монтелукаст, 8827 — плацебо, 4724 — активный контроль. Результаты анализа частоты развития психоневрологических нежелательных явлений представлены в табл. 1 [40]. Так же экспертами отмечено исследование V. Sansing-Foster и соавт. (2021) [41], дополнительно проведённое в рамках анализа [43] баз данных Sentinel System под эгидой FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США), в результате которого было показано, что на фоне применения монтелукаста у пациентов 6 лет и старше, страдавших БА ($n=457$ 377) и получавших монтелукаст, по сравнению с пациентами, лечившимися ИГКС, не отмечалось повышения риска госпитализации по причине депрессивных расстройств и риска причинения вреда собственному здоровью. При этом наблюдалось небольшое снижение риска развития депрессивных расстройств, не требующих госпитализации пациентов. Результаты анализа представлены в табл. 2 [41].

У пациентов, получавших монтелукаст, отношение шансов (ОШ) для любого психоневрологического исхода составило 1,11 (95% ДИ 1,04–1,19) у пациентов с БА и 1,07 (95% ДИ 1,01–1,14) у пациентов с АР по сравнению с пациентами, которые не получали монтелукаст. Самый

высокий ОШ был для тревожных расстройств (ОШ 1,21; 95% ДИ 1,05–1,20) среди пациентов с БА и бессонницы (ОШ 1,15; 95% ДИ 1,05–1,27) среди пациентов с АР, получавших монтелукаст [43]. Статистически значимое превышение частоты психоневрологических исходов у пациентов, получавших монтелукаст, в абсолютном выражении было небольшим, однако клиницисты должны знать о возможных рисках, обсуждать их с пациентом, что особенно важно для пациентов с проблемами психического здоровья или сна в анамнезе [43].

В сообщениях о рисках FDA рекомендовало пациентам и лицам, назначающим препараты, следить за возможностью возникновения психоневрологических событий, связанных с этими лекарствами [45].

Каков механизм развития психоневрологических побочных эффектов (нарушение сна, тревожность, психомоторная гиперактивность и т.д.) у пациентов, принимавших монтелукаст?

На сегодняшний день причины нежелательных побочных эффектов психоневрологического характера при приёме антилейкотриеновых препаратов неизвестны. Существуют исследования на животных, которые показывают, что внутривенное введение радиоактивного монтелукаста показало его минимальную способность проникать через гематоэнцефалический барьер [35]. Проведено обширное исследование метаболизма монтелукаста с использованием систем *in vitro* на мышинной модели. Из идентифицированных метаболитов важную роль в защите клеток от окислительного стресса, особенно на уровне головного мозга, играет глутатион (GSH), образующий вместе с монтелукастом конъюгат — монтелукаст-глутатион.

Таблица 1. Частота развития психоневрологических нежелательных явлений у пациентов, получавших монтелукаст и плацебо [40]

Table 1. The incidence of neuropsychiatric adverse events in patients treated with montelukast and placebo [40]

Группа пациентов	Монтелукаст $n=11\ 673$ (%)	Плацебо $n=8827$ (%)	ОШ (95% ДИ)
Пациенты с одним или более ПННЯ	319 (2,73)	200 (2,27)	1,12 (0,93–1,36)
Пациенты с ПННЯ, ведущими к прекращению исследования	8 (0,07)	10 (0,11)	0,52 (0,17–1,51)
Пациенты с ПННЯ, считающимися серьёзными	3 (0,03)	3 (0,03)	-

Примечание. ПННЯ — психоневрологические нежелательные явления.

Note: ПННЯ — neuropsychiatric adverse events.

Таблица 2. Частота развития депрессивных расстройств у пациентов, получавших монтелукаст [41]

Table 2. The incidence of depressive disorders in patients treated with montelukast [41]

Группа пациентов	ОР (95% ДИ)
Депрессивные расстройства, требующие госпитализации	1,06 (0,9–1,24)
Депрессивные расстройства, не требующие госпитализации	0,91 (0,89–0,93)
Причинение вреда собственному здоровью	0,92 (0,69–1,21)

Согласно результатам ряда исследований, установлено, что при обострении различных форм БА потребность организма в глутатионе возрастает. Так как одним из субстратов для образования глутатиона является глутамат (глутаминовая кислота), то вместе с повышением затрат на глутатион происходит снижение концентрации глутамата. Известно, что глутамат является важным участником нейротрансмиттерной сети, поэтому нарушения его концентрации или их резкое изменение в организме могут приводить к манифестации различных клинических симптомов и состояний. В частности, это может влиять на прогрессирование некоторых нервно-психических расстройств, таких как депрессия, тревога и стресс. Эти эффекты могут быть более серьёзными у детей, чем у взрослых, из-за неполного созревания мозга и различных процессов адаптации, которые делают молодых людей более уязвимыми. Таким образом, исходно высокий уровень глутатиона и низкий уровень глутамата, а после назначения терапии монтелукастом — снижение уровня глутатиона (за счёт снижения активности лейкотриенов из-за действия препарата) приводит к увеличению концентрации глутамата. Такое изменение в активности нейротрансмиттерной сети может вызывать описанные выше клинические явления. Однако очень важно подчеркнуть, что частично эти выводы сделаны на основе данных, полученных на здоровых мышах, поэтому необходимы дополнительные исследования с использованием модели БА [46].

Поведенческие изменения у пациентов могут быть связаны не только с изменениями концентрации глутамата. Дело в том, что длительный воспалительный процесс, подразумевающий активацию большего числа иммунных клеток, влияет и на другие звенья нейрорегуляции. Таким образом, пациенты с БА в анамнезе более склонны к различным поведенческим нарушениям. Наши предположения связаны также, например, с потенциальным нарушением триптофанового обмена, предшествующего образованию серотонина, мелатонина и других катехоламинов. Эти предположения строятся на основании достаточного количества исследований, результаты которых подчёркивают, что дети с астмой и их родители значимо чаще имеют различные психические расстройства, чем дети без БА и их семьи [47, 48].

Таким образом, манифестация поведенческих нарушений у пациентов с БА может быть не связана напрямую с применением препарата, а скорее, с результатом длительных патологических биохимических процессов на фоне основной болезни (БА), в то время как применение монтелукаста является своего рода индикатором сопутствующих состояний, а значит, даёт возможность маршрутизировать такого пациента к врачу-неврологу для дальнейшего лечения и коррекции.

Психоневрологические осложнения на фоне терапии монтелукастом в реальной клинической практике

существенно чаще отмечаются у детей и подростков с БА по сравнению со взрослыми пациентами. Известно также, что таких пациентов обычно не включают в рандомизированные контролируемые исследования, что может объяснить и низкую частоту психоневрологических осложнений в этих исследованиях. Нельзя не учитывать также влияния включённой в 2009 году по требованию FDA информации о возможных психоневрологических осложнениях монтелукаста в инструкции всех производителей, что привело к росту сообщений о подобных нежелательных побочных реакциях [49].

В каких клинических ситуациях назначение терапии антагонистами лейкотриеновых рецепторов наиболее целесообразно?

Эксперты пришли к заключению, что АЛТР (монтелукаст) эффективны при любом фенотипе БА. Инициация или усиление базисной терапии путём добавления АЛТР (монтелукаст) наиболее рациональна при таких фенотипах БА, как:

- астма + аллергический ринит [24, 26, 27];
- аспирииндуцируемое респираторное заболевание [28];
- астма физического усилия [29–31];
- астма у пациентов с избыточным весом/ожирением [32–34];
- астма курильщиков [34, 35];
- вирусиндуцированная БА у детей [36, 37].

Монтелукаст может применяться в качестве пробной терапии при АР и предположительном диагнозе БА у детей с АР и повторными обструктивными бронхитами, угрожаемыми формированием БА [5, 50, 51].

Сезонный и круглогодичный АР. Монтелукаст показан для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного АР у детей с 2 лет, подростков и взрослых. Для контроля симптомов АР монтелукаст может приниматься как в качестве монотерапии при лёгких проявлениях АР, так и в комбинации с антигистаминными препаратами и ИГКС при среднетяжёлых/тяжёлых симптомах АР.

Монтелукаст можно назначать вместе с другими лекарственными препаратами, применяемыми для длительного лечения БА и/или АР.

Каким образом можно предотвратить развитие психоневрологических побочных эффектов?

По мнению экспертов, монтелукаст не следует назначать пациентам, имеющим в повседневной жизни следующие постоянные или эпизодические проявления: проблемы с памятью; обсессивно-компульсивные симптомы; беспокойство; лунатизм; заикание; суицидальные мысли или действия; тремор или дрожь; проблемы со сном; неконтролируемые движения мышц; возбуждение, агрессивное поведение или враждебность (в том числе спонтанные); проблемы с вниманием; кошмары

или яркие сны; депрессия; дезориентация или спутанность сознания; чувство беспокойства; галлюцинации; раздражительность. Необходимо спросить у пациента о любом случае психического заболевания/нарушении до назначения лечения [45].

При появлении симптомов нарушения сна, включая ночные кошмары, тревожность, возбуждение, агрессивное поведение, психомоторную гиперактивность, депрессию и суицидальные мысли на фоне терапии монтелукастом, препарат следует отменить и более не назначать, рассмотрев другие фармакотерапевтические возможности [43–49].

Как долго можно назначать монтелукаст?

Специальные указания по ограничению продолжительности терапии монтелукастом отсутствуют. Препарат предназначен для базисной противовоспалительной терапии и в случае хорошей переносимости может использоваться под контролем врача в течение продолжительного периода. По данным единичных клинических исследований, максимальная продолжительность непрерывного лечения монтелукастом у детей старше 6 лет составила 2,1 года [52], у взрослых — 4,1 года [53].

Что делать, если у пациента возникли нежелательные явления при приёме монтелукаста?

Эксперты пришли к согласию, что при первичном назначении монтелукаста необходимо обязательно предупреждать пациентов и/или их родителей о потенциально возможных побочных явлениях психоневрологического спектра. Важно также инструктировать пациентов о сообщении врачу в короткое время о возникшем нежелательном явлении и прекращении применения препарата при появлении описанных побочных эффектов, а также принятии решения о коррекции противоастматической терапии, так как отказ от базисной противовоспалительной терапии или её уменьшение может привести к потере контроля БА и АР. В большинстве случаев, описанных в литературе и имевшихся в клинической практике экспертов, прекращение приёма монтелукаста приводило к быстрому исчезновению нарушений сна и других психоневрологических нарушений и не требовало назначения дополнительной терапии для их коррекции.

Обо всех случаях нежелательных эффектов, в соответствии с существующим законодательством, врач должен сообщить в Росздравнадзор. Поступающие сведения обеспечивают возможность анализа Росздравнадзором данных о безопасности лекарственных препаратов, установления причинно-следственной связи между их применением и возникновением побочных действий, оценки их тяжести и исхода, а также рассмотрения вопроса о проведении мероприятий по контролю качества, эффективности и безопасности данных лекарственных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многочисленных рандомизированных контролируемых исследований и исследований в реальной клинической практике, а также многолетний опыт применения монтелукаста свидетельствуют о его эффективности в качестве препарата для длительного контроля БА у детей, подростков и взрослых.

Монтелукаст, применяемый в качестве монотерапии или добавленный к ИГКС, способен уменьшать симптомы БА, потребность в КДБА, улучшать лёгочную функцию и уменьшать риск обострений у детей и взрослых с БА.

Некоторые фенотипы астмы (БА у пациентов с ожирением, БА курильщиков, аспирииндуцируемое респираторное заболевание и вирусиндуцированная БА у детей, БА физического усилия, БА с сопутствующим АР) наиболее чувствительны к антилейкотриеновым препаратам.

Монтелукаст может применяться в качестве пробной терапии при АР и предположительном диагнозе БА у детей с повторными обструктивными бронхитами, угрожаемыми по формированию БА.

Монтелукаст имеет благоприятный профиль безопасности.

На сегодняшний день пока не ясен потенциальный биологический механизм психоневрологических побочных эффектов, связанных с приёмом монтелукаста.

Врачи-клиницисты, назначающие монтелукаст, должны обсуждать с пациентами потенциальные психоневрологические побочные эффекты до начала терапии и отменять препарат при их возникновении. Это может быть особенно важно для пациентов, у которых в анамнезе были проблемы с психическим здоровьем или сном.

Ограничений по длительности приёма монтелукаста не существует: при эффективности и отсутствии побочных явлений он может использоваться под контролем врача без перерыва месяцами и, при наличии показаний и рекомендации врача, даже более длительный период.

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 концепцию работы, сбор, анализ, интерпретацию данных, составление и пересмотр работы, окончательное утверждение версии для публикации и соглашаются нести ответственность за все аспекты работы). Наибольший вклад распределён следующим образом: С.Н. Авдеев — концепция публикации и обобщение массива международных данных по терапии бронхиальной астмы у взрослых, Н.А. Геппе — обобщение массива международных данных по терапии бронхиальной астмы

у детей, Н.И. Ильина — концепция публикации и обобщение данных по применению АЛТР в реальной клинической практике, И.В. Кулес — обобщение и анализ данных по потенциальным механизмам развития психоневрологических нарушений у пациентов с БА, Ю.Л. Мизерницкий — выделение значимых аспектов применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов у детей дошкольного возраста, Н.М. Ненашева — углубленный анализ вопросов безопасности терапии АЛТР при БА.

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. S.N. Avdeev — the concept of publishing and summarizing the array of international data on the treatment of bronchial asthma in adults, N.A. Gepp — summarizing the array of international data on the treatment of bronchial asthma in children, N.I. Ilina — the concept of publication and generalization of data on the use of LTRA in real clinical practice, I.V. Kukes — generalization and analysis of data on potential mechanisms for the development of neuropsychiatric disorders in patients with BA, Y.L. Mizernitsky — highlighting significant aspects of the use of leukotriene receptor antagonists in preschool children, N.M. Nenasheva — in-depth analysis of safety issues of LTPA therapy in BA.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Initiative for Asthma — GINA 2022 (ginasthma.org) [Internet]. Режим доступа: <https://ginasthma.org/gina-reports/>. Дата обращения: 23.03.2023.
2. Батожагалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Мета-анализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам ISAAC) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. Т. 61, № 4. С. 59–69. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69
3. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014. N 9. P. 963–974. doi: 10.2147/COPD.S67283
4. Федеральные клинические рекомендации «Бронхиальная астма» 2021 (утв. Минздравом России) [Internet]. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2. Дата обращения: 23.03.2023.
5. Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. 6-е изд., перераб. и доп. Москва: МедКом-про, 2021. 228 с.
6. Архипов В.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. Эффективность комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β-агонистов в условиях реальной медицинской практики: результаты многоцентрового кросс-секционного исследования у российских пациентов с бронхиальной астмой // Пульмонология. 2021. Т. 31, № 5. С. 613–626. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626
7. Баранов А.А., Балаболкин И.И. Детская аллергология (Руководство для врачей). Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 687 с.
8. Kelly H.W., Sternberg A.L., Lescher R., et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height // N Engl J Med. 2012. Vol. 367, N 10. P. 904–912. doi: 10.1056/NEJMoa1203229
9. Heffler E., Madeira L.N., Ferrando M., et al. Inhaled corticosteroids safety and adverse effects in patients with asthma // J Allergy Clin Immunol Pract. 2018. Vol. 6, N 3. P. 776–781. doi: 10.1016/j.jaip.2018.01.025
10. Государственный реестр лекарственных средств (rosminzdrav.ru) [Internet]. Инструкция по медицинскому применению препаратов, содержащих будесонид (Респинид, Пульмибуд, Будесонид Изихейлер, Пульмикорт Турбухалер, Буденит Стери-Неб, Будесонид раствор для ингаляций, Пульмикорт сусп./для ингаляций).

Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Дата обращения: 23.03.2023.

11. Государственный реестр лекарственных средств (rosminzdrav.ru) [Internet]. Инструкция по медицинскому применению препаратов, содержащих фенотерол (Фенотерол, Фенотэйр, Беротек, Фенавист нео, Фенотерол ПСК, Берипраск, Фенотерол-аэронатив). Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Дата обращения: 23.03.2023.
12. Csoma Z., Kharitonov S.A., Balint B., et al. Increased leukotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma // Am J Respir Crit Care Med. 2002. Vol. 166, N 10. P. 1345–1349. doi: 10.1164/rccm.200203-2330C
13. Shibata A., Katsunuma T., Tomikawa M., et al. Increased leukotriene E4 in the exhaled breath condensate of children with mild asthma // Chest. 2006. Vol. 130, N 6. P. 1718–1722. doi: 10.1378/chest.130.6.1718
14. Miligkos M., Bannuru R.R., Alkofide H., et al. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents: a systematic review and meta-analysis // Ann Intern Med. 2015. Vol. 163, N 10. P. 756–767. doi: 10.7326/M15-1059
15. Bérubé D., Djandji M., Sampalis J.S., Becker A. Effectiveness of montelukast administered as monotherapy or in combination with inhaled corticosteroid in pediatric patients with uncontrolled asthma: a prospective cohort study // Allergy Asthma Clin Immunol. 2014. Vol. 10, N 1. P. 21. doi: 10.1186/1710-1492-10-21
16. Kim C.K., Callaway Z., Choi J., et al. Multicenter adherence study of asthma medication for children in Korea // Allergy Asthma Immunol Res. 2019. Vol. 11, N 2. P. 222–230. doi: 10.4168/aaair.2019.11.2.222
17. Stanford R.H., Shah M., Chaudhari S.L. Clinical and economic outcomes associated with low-dose fluticasone propionate versus montelukast in children with asthma aged 4 to 11 years // Open Respir Med J. 2012. N 6. P. 37–43. doi: 10.2174/1874306401206010037
18. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма у детей // Избранные вопросы педиатрии / под ред. И.Н. Захаровой. Москва: Ре Медиа, 2020. С. 179–208.
19. Государственный реестр лекарственных средств (rosminzdrav.ru) [Internet]. Инструкция по медицинскому применению препаратов, содержащих монтелукаст. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Дата обращения: 23.03.2023.

20. Marcello C., Carlo L. Asthma phenotypes: the intriguing selective intervention with Montelukast // *Asthma Res Pract.* 2016. N 2. P. 11. doi: 10.1186/s40733-016-0026-6
21. Hizawa N. The understanding of asthma pathogenesis in the era of precision medicine // *Allergol Int.* 2023. Vol. 72, N 1. P. 3–10. doi: 10.1016/j.alit.2022.09.001
22. Peters-Golden M., Henderson W.R. Leukotrienes // *N Engl J Med.* 2007. Vol. 357, N 18. P. 1841–1854. doi: 10.1056/NEJMr071371
23. Theron A.J., Steel H.C., Tintinger G.R., et al. Cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonists as modulators of innate immune cell function // *J Immunol Res.* 2014. Vol. 2014. P. 608930. doi: 10.1155/2014/608930
24. Zhang H.P., Jia C.E., Lv Y., et al. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in adults: systematic review and meta-analysis // *Allergy Asthma Proc.* 2014. Vol. 35, N 4. P. 278–287. doi: 10.2500/aap.2014.35.3745
25. Drazen J.M. A step toward personalized asthma treatment // *N Engl J Med.* 2011. Vol. 365, N 13. P. 1245–1246. doi: 10.1056/NEJMe1102469
26. Price D.B., Swern A., Tozzi C.A., et al. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial // *Allergy.* 2006. Vol. 61, N 6. P. 737–742. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01007.x
27. Virchow J.C., Mehta A., Ljungblad L., Mitfessel H. A subgroup analysis of the MONICA study: a 12-month, open-label study of add-on montelukast treatment in asthma patients // *J Asthma.* 2010. Vol. 47, N 9. P. 986–993. doi: 10.1080/02770903.2010.494753
28. Dahlén S.E., Malmström K., Nizankowska E., et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Am J Respir Crit Care Med.* 2002. Vol. 165, N 1. P. 9–14. doi: 10.1164/ajrccm.165.1.2010080
29. Pearlman D.S., van Adelsberg J., Philip G., et al. Onset and duration of protection against exercise-induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006. Vol. 97, N 1. P. 98–104. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61377-4
30. Peroni D.G., Pesciolterung L., Sandri M., et al. Time-effect of montelukast on protection against exercise-induced bronchoconstriction // *Respir Med.* 2011. Vol. 105, N 12. P. 1790–1797. doi: 10.1016/j.rmed.2011.08.007
31. De Benedictis F.M., del Giudice M.M., Forenza N., et al. Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children // *Eur Respir J.* 2006. Vol. 28, N 2. P. 291–295. doi: 10.1183/09031936.06.00020606
32. Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S., et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents // *Eur Respir J.* 2006. Vol. 27, N 3. P. 495–503. doi: 10.1183/09031936.06.00077205
33. Sutherland E.R., Camargo C.A., Busse W.W., et al. Comparative effect of body mass index on response to asthma controller therapy // *Allergy Asthma Proc.* 2010. Vol. 31, N 1. P. 20–25. doi: 10.2500/aap.2010.31.3307
34. Рябова С.Е., Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма и ожирение у детей // *Практика педиатра.* 2022. № 3. С. 3–6.
35. Lazarus S.C., Chinchilli V.M., Rollings N.J., et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma // *Am J Respir Crit Care Med.* 2007. Vol. 175, N 8. P. 783–790. doi: 10.1164/rccm.200511-17460C
36. Price D., Popov T.A., Bjermer L., et al. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers // *J Allergy Clin Immunol.* 2013. Vol. 131, N 3. P. 763–771. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.673
37. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L., et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma // *Am J Respir Crit Care Med.* 2005. Vol. 171, N 4. P. 315–322. doi: 10.1164/rccm.200407-8940C
38. Nagao M., Ikeda M., Fukuda N., et al. Early control treatment with montelukast in preschool children with asthma: a randomized controlled trial // *Allergol Int.* 2018. Vol. 67, N 1. P. 72–78. doi: 10.1016/j.alit.2017.04.008
39. Schuler C.F., Montejo J.M. Allergic rhinitis in children and adolescents // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2021. Vol. 41, N 4. P. 613–625. doi: 10.1016/j.jiac.2021.07.010
40. Philip G., Hustad C.M., Malice M.P., et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast // *J Allergy Clin Immunol.* 2009. Vol. 124, N 4. P. 699–706.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.011
41. Sansing-Foster V., Haug N., Mosholder A., et al. Risk of psychiatric adverse events among montelukast users // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021. Vol. 9, N 1. P. 385–393.e12. doi: 10.1016/j.jaip.2020.07.052
42. Bisgaard H., Skoner D., Boza M.L., et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions // *Pediatr Pulmonol.* 2009. Vol. 44, N 6. P. 568–579. doi: 10.1002/ppul.21018
43. Paljarvi T., Forton J., Luciano S., et al. Analysis of neuropsychiatric diagnoses after montelukast initiation // *JAMA Netw Open.* 2022. Vol. 5, N 5. P. e2213643. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.13643
44. Sentinel Initiative [Internet]. Neuropsychiatric Events Following Montelukast Use: A Propensity Score Matched Analysis. Режим доступа: <https://www.sentinelinitiative.org/studies/drugs/individual-drug-analyses/neuropsychiatric-events-following-montelukast-use-propensity>. Дата обращения: 23.03.2023.
45. U.S. Food and Drug Administration (fda.gov) [Internet]. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>. Дата обращения: 23.03.2023.
46. Marques C.F., Marques M.M., Justino G.C. The mechanisms underlying montelukast's neuropsychiatric effects: new insights from a combined metabolic and multiomics approach // *Life Sci.* 2022. N 310. P. 121056. doi: 10.1016/j.lfs.2022.121056
47. Blackman J.A., Gurka M.J. Developmental and behavioral comorbidities of asthma in children // *J Dev Behav Pediatr.* 2007. Vol. 28, N 2. P. 92–99. doi: 10.1097/01.DBP.0000267557.80834.e5
48. Easter G., Sharpe L., Hunt C.J. Systematic review and meta-analysis of anxious and depressive symptoms in caregivers of children with asthma // *J Pediatr Psychol.* 2015. Vol. 40, N 7. P. 623–632. doi: 10.1093/jpepsy/jsv012
49. Wallerstedt S.M., Brunlöf G., Sundström A., Eriksson A.L. Montelukast and psychiatric disorders in children // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009. Vol. 18, N 9. P. 858–864. doi: 10.1002/pds.1794

50. Мизерницкий Ю.Л. Патогенетическое обоснование применения монтелукаста (Синглона) при острых респираторных вирусных инфекциях с бронхообструктивным синдромом у детей раннего и дошкольного возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65, № 6. С. 129–132. doi: 10.21508/1027-4065/2020-65-6-129-132

51. Harding T.W., Harding A.G. Role of montelukast in management of episodic viral wheeze // J Paediatr Child Health. 2017. Vol. 53, N 12. P. 1240–1241. doi: 10.1111/jpc.13797

52. Williams B., Noonan G., Reiss T.F., et al. Long-term asthma control with oral montelukast and inhaled beclomethasone for adults and children 6 years and older // Clin Exp Allergy. 2001. Vol. 31, N 6. P. 845–854. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.01085.x

53. Storms W., Michele T.M., Knorr B., et al. Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in controlled clinical trials in patients aged ≥ 6 years // Clin Exp Allergy. 2001. Vol. 31, N 10. P. 77–87. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.00969.x

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma — GINA 2022 (ginasthma.org) [Internet]. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>. Accessed: 23.03.2023.

2. Batozhargalova BT, Mizernitsky YL, Podolnaya MA. Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and asthma in Russia (according to the results of ISAAC). *Russ Bulletin Perinatol Pediatrics*. 2016;61(4):59–69. (In Russ). doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69

3. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS, et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;(9):963–974. doi: 10.2147/COPD.S67283

4. Federal clinical guidelines “Bronchial asthma” 2021 (approved by the Russian Ministry of Health) [Internet]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/359_2. Accessed: 23.03.2023.

5. National program. Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention. 6th ed., revised and updated. Moscow: MedKom-pro; 2021. 228 p.

6. Arkhipov VV, Aisanov ZR, Avdeev SN. Effectiveness of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists combinations in real clinical practice: results of a multicenter cross-sectional study in Russian patients with asthma. *Pulmonologiya*. 2021;31(5):613–626. (In Russ). doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626

7. Baranov AA, Balabolkin II. *Detskaya allergologiya (Rukovodstvo dlya vrachei)*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 687 p. (In Russ).

8. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med*. 2012;367(10):904–912. doi: 10.1056/NEJMoa1203229

9. Heffler E, Madeira LN, Ferrando M, et al. Inhaled corticosteroids safety and adverse effects in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(3):776–781. doi: 10.1016/j.jaip.2018.01.025

10. State Register of Pharmaceutical Products (rosminzdrav.ru) [Internet]. Instructions for the use of medicines containing budesonide (Respinide, Pulmibud, Budesonide Easyhaler, Pulmicort Turbuhaler, Budenit Steri-Neb, Budesonide solution for inhalation, Pulmicort susp/for inhalation). Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Accessed: 23.03.2023.

11. State Register of Pharmaceutical Products (rosminzdrav.ru) [Internet]. Instructions for the use of medicines containing fenoterol (Fenoterol, Fenotair, Berotek, Fenavist neo, Fenoterol PSK, Beripraks, Fenoterol-aeronative). Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Accessed: 23.03.2023.

12. Csoma Z, Kharitonov SA, Balint B, et al. Increased leukotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma.

Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(10):1345–1349. doi: 10.1164/rccm.200203-2330C

13. Shibata A, Katsunuma T, Tomikawa M, et al. Increased leukotriene E₄ in the exhaled breath condensate of children with mild asthma. *Chest*. 2006;130(6):1718–1722. doi: 10.1378/chest.130.6.1718

14. Miligkos M, Bannuru RR, Alkofide H, et al. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(10):756–767. doi: 10.7326/M15-1059

15. Bérubé D, Djandji M, Sampalis JS, Becker A. Effectiveness of montelukast administered as monotherapy or in combination with inhaled corticosteroid in pediatric patients with uncontrolled asthma: a prospective cohort study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):21. doi: 10.1186/1710-1492-10-21

16. Kim CK, Callaway Z, Choi J, et al. Multicenter adherence study of asthma medication for children in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(2):222–230. doi: 10.4168/aaair.2019.11.2.222

17. Stanford RH, Shah M, Chaudhari SL. Clinical and economic outcomes associated with low-dose fluticasone propionate versus montelukast in children with asthma aged 4 to 11 years. *Open Respir Med J*. 2012;(6):37–43. doi: 10.2174/1874306401206010037

18. Mizernitsky YL. Bronchial asthma in children. Selected issues of pediatrics. Edited by I.N. Zakharova. Moscow: Re Media; 2020. P. 179–208. (In Russ).

19. State Register of Pharmaceutical Products (rosminzdrav.ru) [Internet]. Instructions for the use of medicines containing montelukast. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Accessed: 23.03.2023.

20. Marcello C, Carlo L. Asthma phenotypes: the intriguing selective intervention with Montelukast. *Asthma Res Pract*. 2016;(2):11. doi: 10.1186/s40733-016-0026-6

21. Hizawa N. The understanding of asthma pathogenesis in the era of precision medicine. *Allergol Int*. 2023;72(1):3–10. doi: 10.1016/j.alit.2022.09.001

22. Peters-Golden M, Henderson WR. Leukotrienes. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1841–1854. doi: 10.1056/NEJMr071371

23. Theron AJ, Steel HC, Tintinger GR, et al. Cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonists as modulators of innate immune cell function. *J Immunol Res*. 2014;2014:608930. doi: 10.1155/2014/608930

24. Zhang HP, Jia CE, Lv Y, et al. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in adults: systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(4):278–287. doi: 10.2500/aap.2014.35.3745

25. Drazen JM. A step toward personalized asthma treatment. *N Engl J Med*. 2011;365(13):1245–1246. doi: 10.1056/NEJMe1102469
26. Price DB, Swern A, Tozzi CA, et al. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy*. 2006;61(6):737–742. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01007.x
27. Virchow JC, Mehta A, Ljungblad L, Mitfessel H. A subgroup analysis of the MONICA study: a 12-month, open-label study of add-on montelukast treatment in asthma patients. *J Asthma*. 2010;47(9):986–993. doi: 10.1080/02770903.2010.494753
28. Dahlén SE, Malmström K, Nizankowska E, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(1):9–14. doi: 10.1164/ajrccm.165.1.2010080
29. Pearlman DS, van Adelsberg J, Philip G, et al. Onset and duration of protection against exercise-induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(1):98–104. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61377-4
30. Peroni DG, Pescollderung L, Sandri M, et al. Time-effect of montelukast on protection against exercise-induced bronchoconstriction. *Respir Med*. 2011;105(12):1790–1797. doi: 10.1016/j.rmed.2011.08.007
31. De Benedictis FM, del Giudice MM, Forenza N, et al. Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children. *Eur Respir J*. 2006;28(2):291–295. doi: 10.1183/09031936.06.00020606
32. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J*. 2006;27(3):495–503. doi: 10.1183/09031936.06.00077205
33. Sutherland ER, Camargo CA, Busse WW, et al. Comparative effect of body mass index on response to asthma controller therapy. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(1):20–25. doi: 10.2500/aap.2010.31.3307
34. Ryabova SE, Mizernitskiy YU. Bronchial asthma and obesity in children. *Pediatricians practice*. 2022;(3):3–6. (In Russ).
35. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(8):783–790. doi: 10.1164/rccm.200511-1746OC
36. Price D, Popov TA, Bjerner L, et al. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):763–771. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.673
37. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):315–322. doi: 10.1164/rccm.200407-894OC
38. Nagao M, Ikeda M, Fukuda N, et al. Early control treatment with montelukast in preschool children with asthma: a randomized controlled trial. *Allergol Int*. 2018;67(1):72–78. doi: 10.1016/j.alit.2017.04.008
39. Schuler CF, Montejo JM. Allergic rhinitis in children and adolescents. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2021;41(4):613–625. doi: 10.1016/j.jiac.2021.07.010
40. Philip G, Hustad CM, Malice MP, et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):699–706.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.011
41. Sansing-Foster V, Haug N, Mosholder A, et al. Risk of psychiatric adverse events among montelukast users. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):385–393.e12. doi: 10.1016/j.jaip.2020.07.052
42. Bisgaard H, Skoner D, Boza ML, et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(6):568–579. doi: 10.1002/ppul.21018
43. Paljarvi T, Forton J, Luciano S, et al. Analysis of neuropsychiatric diagnoses after montelukast initiation. *JAMA Netw Open*. 2022;5(5):e2213643. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.13643
44. Sentinel Initiative [Internet]. Neuropsychiatric Events Following Montelukast Use: A Propensity Score Matched Analysis. Available from: <https://www.sentinelinitiative.org/studies/drugs/individual-drug-analyses/neuropsychiatric-events-following-montelukast-use-propensity>. Accessed: 23.03.2023.
45. U.S. Food and Drug Administration (fda.gov) [Internet]. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>. Accessed: 23.03.2023.
46. Marques CF, Marques MM, Justino GC. The mechanisms underlying montelukast's neuropsychiatric effects: new insights from a combined metabolic and multiomics approach. *Life Sci*. 2022;(310):121056. doi: 10.1016/j.lfs.2022.121056
47. Blackman JA, Gurka MJ. Developmental and behavioral comorbidities of asthma in children. *J Dev Behav Pediatr*. 2007;28(2):92–99. doi: 10.1097/01.DBP.0000267557.80834.e5
48. Easter G, Sharpe L, Hunt CJ. Systematic review and meta-analysis of anxious and depressive symptoms in caregivers of children with asthma. *J Pediatr Psychol*. 2015;40(7):623–632. doi: 10.1093/jpepsy/jsv012
49. Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(9):858–864. doi: 10.1002/pds.1794
50. Mizernitskiy YL. Pathogenetic reasoning for use of montelukast (singlon) in acute respiratory viral infections with broncho-obstructive syndrome in infants and preschool age children. *Russ Bulletin Perinatol Pediatrics*. 2020;65(6):129–132. (In Russ). doi: 10.21508/1027-4065/2020-65-6-129-132
51. Harding TW, Harding AG. Role of montelukast in management of episodic viral wheeze. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(12):1240–1241. doi: 10.1111/jpc.13797
52. Williams B, Noonan G, Reiss TF, et al. Long-term asthma control with oral montelukast and inhaled beclomethasone for adults and children 6 years and older. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(6):845–854. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.01085.x
53. Storms W, Michele TM, Knorr B, et al. Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in controlled clinical trials in patients aged ≥6 years. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(10):77–87. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.00969.x

ОБ АВТОРАХ

* **Ильина Наталья Ивановна**, д-р мед. наук, 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

Авдеев Сергей Николаевич, д-р мед. наук,
профессор, академик РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>;
eLibrary SPIN: 1645-5524; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Геппе Наталия Анатольевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>;
eLibrary SPIN: 9916-0204; e-mail: geppe@mail.ru

Демко Ирина Владимировна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>;
eLibrary SPIN: 6520-3233; e-mail: demko64@mail.ru

Жестков Александр Викторович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>;
eLibrary SPIN: 2765-9617; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Зайцева Ольга Витальевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4530-553X>;
eLibrary SPIN: 3090-4876; e-mail: olga6505963@yandex.ru

Кондюрина Елена Геннадьевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-3107>;
eLibrary SPIN: 8665-9138; e-mail: condur@ngs.ru

Кукес Илья Владимирович, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>;
eLibrary SPIN: 1166-3569; e-mail: ilyakukes@gmail.com

Курбачева Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>;
eLibrary SPIN: 5698-6436; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Малахов Александр Борисович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-8284>;
eLibrary SPIN: 1749-0503; e-mail: alexis4591m@mail.ru

Мизерницкий Юрий Леонидович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>;
eLibrary SPIN: 6135-5260; e-mail: yulmiz@mail.ru

Ненасева Наталья Михайловна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: 1444031@gmail.com

Пампура Александр Николаевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>;
eLibrary SPIN: 9722-7961; e-mail: pampura1@mail.ru

Ревякина Вера Афанасьевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1149-7927>;
eLibrary SPIN: 4607-0540; e-mail: 5356797@mail.ru

AUTHORS' INFO

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

Sergey N. Avdeev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Academic of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>;
eLibrary SPIN: 1645-5524; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Natalia A. Geppe, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>;
eLibrary SPIN: 9916-0204; e-mail: geppe@mail.ru

Irina V. Demko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>;
eLibrary SPIN: 6520-3233; e-mail: demko64@mail.ru

Alexander V. Zhestkov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>;
eLibrary SPIN: 2765-9617; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Olga V. Zaitseva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4530-553X>;
eLibrary SPIN: 3090-4876; e-mail: olga6505963@yandex.ru

Elena G. Kondyurina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-3107>;
eLibrary SPIN: 8665-9138; e-mail: condur@ngs.ru

Ilya V. Kukes, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>;
eLibrary SPIN: 1166-3569; e-mail: ilyakukes@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

Aleksandr B. Malakhov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-8284>;
eLibrary SPIN: 1749-0503; e-mail: alexis4591m@mail.ru

Yury L. Mizernitsky, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>;
eLibrary SPIN: 6135-5260; e-mail: yulmiz@mail.ru

Natalya M. Nenasheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: 1444031@gmail.com

Alexander N. Pampura, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>;
eLibrary SPIN: 9722-7961; e-mail: pampura1@mail.ru

Vera A. Revyakina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1149-7927>;
eLibrary SPIN: 4607-0540; e-mail: 5356797@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7525>

Исследование фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Аллергостин в сравнении с препаратом Кестин при однократном приёме у здоровых добровольцев

В.Б. Василюк^{1, 2}, М.В. Фарапонова¹, А.Б. Верведа^{1, 3}, А.В. Фомичев¹, Г.И. Сыраева^{1, 4}, А.Л. Коваленко⁵

¹ Научно-исследовательский центр «Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский институт промышленной и морской медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Эбастин широко используется в клинической практике при терапии крапивницы и аллергическом рините. Он является противоаллергическим лекарственным средством, которое относится ко второму поколению лекарственных препаратов фармакотерапевтической группы блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов и эффективен при приёме внутрь. В рамках регистрации воспроизведённого препарата Аллергостин было проведено исследование его биоэквивалентности оригинальному препарату Кестин. В исследовании приняли участие 26 здоровых субъектов.

Цель — сравнительная оценка фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов отечественного (Аллергостин, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 20 мг) и зарубежного производителя (Кестин, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 20 мг) у здоровых субъектов исследования после однократного приёма внутрь натощак.

Материалы и методы. Выполнено открытое рандомизированное двухпериодное перекрёстное сравнительное исследование фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов при однократном приёме внутрь натощак у взрослых здоровых добровольцев мужского и женского пола. В ходе исследования в образцах плазмы крови добровольцев определяли концентрации эбастина и его активного метаболита карэбастина с помощью валидированной высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием. Исходя из полученных данных, проведён фармакокинетический и статистический анализ, рассчитаны 90% доверительные интервалы (ДИ) для отношения средних геометрических значений фармакокинетических параметров C_{max} и AUC_{0-72} по карэбастину.

Результаты. Статистический анализ показал, что фармакокинетические параметры тестируемого (Аллергостин) и референтного (Кестин) препаратов характеризуются высоким сходством. Для оцениваемых фармакокинетических параметров карэбастина 90% ДИ находились в пределах от 80 до 125% для AUC_{0-t} и C_{max} .

Заключение. По результатам данного исследования можно заключить, что воспроизведённый и референтный препараты эбастина биоэквивалентны и обладают сходными профилями безопасности.

Ключевые слова: эбастин; Аллергостин; фармакокинетика; биоэквивалентность, безопасность.

Как цитировать

Василюк В.Б., Фарапонова М.В., Верведа А.Б., Фомичев А.В., Сыраева Г.И., Коваленко А.Л. Исследование фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Аллергостин в сравнении с препаратом Кестин при однократном приёме у здоровых добровольцев // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 2. С. 143–151. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7525>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7525>

A bioequivalence study of Allergostin compared to administration of Kestin in healthy volunteers

Vasiliy B. Vasilyuk^{1, 2}, Mariia V. Faraponova¹, Aleksey B. Verveda^{1, 3}, Aleksey V. Fomichev¹, Gulnara I. Syraeva^{1, 4}, Aleksey L. Kovalenko⁵

¹ The Limited Liability Company "Research Center Eco-safety", Saint Petersburg, Russian Federation

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Research Institute of Industrial and Maritime Medicine of Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Golikov Research Clinical Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Ebastine is widely used in medical practice for treating urticaria and allergic rhinitis. This compound is an antiallergic drug that belongs to the second generation of H₁ histamine receptor blockers. The effectiveness of ebastine can be observed when it is orally administered. As a part of the registration of the trade name Allergostin, a clinical study of its bioequivalence with Kestin was conducted involving 26 healthy volunteers.

AIM: To summarize the results of the clinical study of the comparative pharmacokinetics and bioequivalence, safety, and the tolerability of Allergostin (film-coated tablets, 20 mg; NTF POLY SAN LLC, Russia) and Kestin (film-coated tablets, 20 mg; Almirall S.A., Spain) among healthy volunteers after a single oral dose on an empty stomach.

MATERIALS AND METHODS: To confirm bioequivalence, we conducted an open, randomized, two-period crossover study of comparative pharmacokinetics and bioequivalence of drugs with a single oral administration on an empty stomach in healthy male and female volunteers aged ≥ 18 . During the study, blood plasma samples were collected from volunteers. Each sample was tested using a validated high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry method, and the concentrations of ebastine and the active metabolite carabastin were determined. Based on the obtained data, pharmacokinetic and statistical analyses were carried out, and 90% confidence intervals were calculated for the ratio of the geometric mean values of the pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC_{0-72} for carabastin.

RESULTS: Based on the results of statistical analysis, the pharmacokinetic parameters of the test (Allergostin) and reference (Kestin) drugs were characterized by high similarity. For the estimated pharmacokinetic parameters of carabastin, the 90% confidence intervals ranged from 80% to 125% for AUC_{0-t} and C_{max} .

CONCLUSION: Therefore, in accordance with the applied criteria, the drugs are recognized as bioequivalent.

Keywords: ebastine; Allergostin; pharmacokinetics; bioequivalence; safety.

To cite this article

Vasilyuk VB, Faraponova MV, Verveda AB, Fomichev AV, Syraeva GI, Kovalenko AL. A bioequivalence study of Allergostin compared to administration of Kestin in healthy volunteers. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(2):143–151. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7525>

ОБОСНОВАНИЕ

По данным открытых литературных источников, хронической крапивницей страдает до 1,8% взрослого и 0,1–3% детского населения, при этом по всему миру острая крапивница поражает от 8 до 20% населения. Длительность заболевания у взрослых составляет до 12 недель у 52,8%, до 6 месяцев у 18,5%, до 12 месяцев у 9,4%, до 5 лет у 8,7% и более 5 лет у 11,3% пациентов [1, 2].

Ведущую роль в патогенезе крапивницы и аллергического ринита, а также некоторых разновидностей кожного зуда играет гистамин. Соответственно, при этих нозологических формах антигистаминные средства являются основной линией терапии. Механизм их действия связан с блокадой H_1 -гистаминовых рецепторов и препятствием высвобождению гистамина из тучных клеток и базофилов [3].

Эбастин (действующее вещество препаратов Кестин и Аллергостин) представляет собой противоаллергическое лекарственное средство, которое относится ко второму поколению лекарственных препаратов фармакотерапевтической группы блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов¹.

Установлено, что эбастин помимо блокирования H_1 -рецепторов снижает уровень катионного белка эозинофилов в сыворотке крови и показатели эозинофилии периферической крови, уменьшает высвобождение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора; ингибирует *in vitro* анти-IgE-индуцированное (иммуноглобулины класса E, IgE) высвобождение простагландинов и лейкотриенов клетками назальных полипов.

Антигистаминное действие и фармакокинетика эбастина изучены в ряде клинических исследований [4, 5]. Эбастин представляет собой пролекарство, которое быстро метаболизируется в печени с образованием активного метаболита карэбастина [6, 7].

Компания ООО «НТФФ «Полисан»» (Россия) разработала лекарственную форму эбастина в виде таблеток, покрытых плёночной оболочкой.

В данной статье представлены результаты исследования биоэквивалентности препарата с торговым наименованием Аллергостин в сравнении с препаратом под торговым наименованием Кестин.

Цель исследования — сравнительная оценка фармакокинетики и подтверждения биоэквивалентности препаратов Аллергостин, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 20 мг (ООО «НТФФ «Полисан»», Россия), и Кестин, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 20 мг (Алмирал С.А., Испания), у здоровых субъектов при однократном

применении препарата натошак. В качестве дополнительной цели проведена оценка фармакокинетических параметров и относительной биодоступности активного метаболита карэбастина и исходного соединения эбастина после однократного приёма исследуемых препаратов внутрь натошак в дозировке 20 мг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Дизайн исследования был разработан с учётом российских рекомендаций по проведению исследований биоэквивалентности² и международных руководств³.

Данное исследование биоэквивалентности являлось открытым сравнительным рандомизированным одноцентровым перекрёстным повторным клиническим с двумя периодами по оценке биоэквивалентности препаратов Аллергостин (эбастин, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 20 мг) и Кестин (эбастин, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 20 мг) при однократном приёме внутрь натошак у взрослых здоровых добровольцев мужского и женского пола.

Клинический этап исследования биоэквивалентности был проведён на базе центра ООО «НИЦ Эко-безопасность» в период с 23 апреля по 24 июня 2021 года. Всего было скринировано 33 человека, из них в соответствии с критериями включения были отобраны 26 здоровых добровольцев (по 13 в каждой группе) мужского и женского пола в возрасте от 19 до 37 лет (включительно). Все субъекты завершили участие в исследовании согласно протоколу, за исключением одного добровольца, который досрочно завершил участие в исследовании по причине отзыва информированного согласия после первого периода. Таким образом, в первом периоде препарат приняли 26 человек, во втором — 25.

Исследуемую популяцию составили добровольцы мужского и женского пола, средний возраст которых составил в среднем 25,0 лет. Средние значения антропометрических данных: рост 172,0 см, масса тела 66,3 кг, индекс массы тела 22,4 кг/м². По исходным демографическим и антропометрическим характеристикам статистически значимых различий между группами добровольцев не обнаружено.

Все добровольцы были разделены на 2 исследуемые группы: группа 1 (Г1) и группа 2 (Г2). Добровольцы

¹ Государственный реестр лекарственных средств [интернет]. Регистрационное удостоверение ЛС-001046 от 28.06.2010, Кестин® (эбастин), таблетки покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, Алмирал С.А., Испания (https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=aaaa911d-fb7e-492e-b46c-3626bb2d89e2); регистрационное удостоверение ЛП-№(001179)-(РГ-РУ) от 05.09.2022, Аллергостин® (эбастин), таблетки покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг, ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»» (https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8504740b-5a56-42c8-b6d2-2ba12377931e).

² Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 N 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» (<https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71373446/>); ГОСТ Р 52379-2005 Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (<https://docs.cntd.ru/document/1200041147>).

³ Решение № 85 от 03.11.2016 «Об утверждении правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» (<https://docs.cntd.ru/document/456026107>); CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1. European Medicines Agency; 2010 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf).

получали исследуемые препараты согласно следующей последовательности: TR или RT (T — тестовый препарат Аллергостин, R — референтный препарат Кестин). Добровольцы из Г1 на I этапе получали тестовый препарат (T), из Г2 — препарат сравнения (R). На II этапе, соответственно, наоборот.

На каждом из этапов добровольцы были госпитализированы одной когортой; все процедуры исследования (приём препарата, отбор крови, приём жидкости и пищи и пр.) выполнялись в соответствии со стандартными операционными процедурами клинического центра.

Отбор проб и пробоподготовка

Временные точки отбора биообразцов для оценки концентрации карэбастина и эбастина в плазме крови были выбраны таким образом, чтобы получить наиболее полные данные для каждого фрагмента фармакокинетической кривой. С этой целью был предусмотрен частый отбор образцов вблизи T_{max} , а также не менее 3–4 точек в течение терминальной фазы. Таким образом, отбор биообразцов производился в следующих точках: перед приёмом тестового/референтного препарата и далее через 30 мин; 1 ч; 1 ч 20 мин; 1 ч 40 мин; 2 ч; 2 ч 20 мин; 2 ч 40 мин; 3 ч; 3 ч 20 мин; 3 ч 40 мин; 4 ч; 4 ч 20 мин; 4 ч 40 мин; 5 ч; 5 ч 30 мин; 6 ч; 7 ч; 8 ч; 10 ч; 12 ч; 18 ч; 24 ч; 48 ч; 72 ч после приёма препаратов.

Образцы крови объёмом 6 мл отбирались с помощью периферического катетера, установленного в кубитальную вену в течение 12 ч после приёма препарата. Далее отбор образцов крови осуществлялся посредством венепункции (с использованием вакуумных пробирок с K2 ЭДТА). Не позднее чем через 30 мин после отбора крови образцы центрифугировали при 3000 оборотах/мин с холодовым режимом $+4\pm 2^\circ\text{C}$ в течение 10 мин для отделения плазмы. Каждый образец плазмы разделялся на две аликвоты путём переноса в пластиковые криопробирки и замораживался при температуре $-70\pm 10^\circ\text{C}$ или ниже. Последующее хранение образцов также осуществлялось при температуре $\leq -70^\circ\text{C}$.

Анализ концентрации действующих веществ в образцах

Биоэквивалентность оценивалась на основании полученных концентраций карэбастина и эбастина в плазме крови добровольцев с использованием валидированной методики высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием в соответствии с действующими руководствами⁴. В качестве внутреннего стандарта эбастина и карэбастина использовали, соответственно, эбастин-d5

и карэбастин-d5. Анализ полученных образцов проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе Infinity 1260 (Agilent) с масс-спектрометрическим детектором G6470B (Agilent) с тройным квадруполом и ионизацией электроспреем.

Нижний предел количественного определения эбастина в плазме крови составил 0,1 нг/мл (линейный диапазон 0,1–15 нг/мл), для карэбастина — 1 нг/мл (линейный диапазон 1–300 нг/мл). После ревалидации калибровочного диапазона нижний предел количественного определения эбастина составил 0,005 нг/мл. Ревалидация была выполнена с целью подтверждения отсутствия эффекта переноса в нулевых точках фармакокинетической кривой эбастина, поскольку ожидаемые значения максимальной концентрации (C_{max}) эбастина не подтвердились. В исследовании значения максимальной концентрации (C_{max}) эбастина варьировали от 0,110 до 6,18 нг/мл.

Этические принципы

Проведение исследования одобрено Министерством здравоохранения РФ (РКИ № 205 от 14.04.2020), а также Советом по этике при нём и локальным этическим комитетом исследовательского центра. Исследование проведено в полном соответствии с требованиями надлежащей клинической практики Международного совета по гармонизации (ICH GCP) E6 (R2), правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (Форталева, 2013). Все добровольцы подписали форму информированного согласия до начала процедур исследования.

Статистический анализ

Статистический анализ проведён при помощи программного пакета для статистического анализа Statistica 10.0, R 4.1.1 (Package «bear» 2.9.0) и Microsoft Office Excel 2013. Анализ фармакокинетических параметров и установление биоэквивалентности проводили в популяции всех добровольцев, у которых было пропущено не более 2 отборов образцов крови в каждом из периодов и не более 2 отборов подряд. Анализ показателей безопасности проводили в популяции всех участников, получивших хотя бы одну дозу тестового или референтного препарата.

На основании полученных значений концентраций карэбастина и эбастина в плазме крови добровольцев в предусмотренные настоящим протоколом временные интервалы были рассчитаны основные фармакокинетические показатели: C_{max} (максимальная концентрация лекарственного вещества в крови добровольцев); T_{max} (время достижения C_{max}); AUC_{0-72} (суммарная площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до 72 ч); $T_{1/2}$ (период полувыведения); $AUC_{0-\infty}$ (площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до бесконечности);

⁴ Решение № 85 от 03.11.2016 «Об утверждении правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/456026107>.

k_{el} (константа скорости терминальной элиминации); C_{max}/AUC_{0-t} (уровень скорости всасывания); MRT (время удержания препарата в крови).

В тексте нормально распределённые данные представлены в виде M (SD), асимметрично распределённые — Me (Min ; Max). Сравнительный анализ фармакокинетических параметров, не подчиняющихся закону нормального распределения, проводили с помощью непараметрического теста Вилкоксона для парных выборок (Wilcoxon test; нетрансформированные данные, двусторонний тест); нормально распределённых параметров — с помощью параметрического t -критерия Стьюдента для парных выборок (t -test for dependent samples; нетрансформированные данные, двусторонний тест).

Установление биоэквивалентности сравниваемых препаратов производилось путём сопоставления границ доверительных интервалов (ДИ) для отношения геометрических средних показателей AUC (0–72) и C_{max} после приёма исследуемого и референтного препаратов с установленными границами эквивалентности, равными 80,00–125,00%. Для оценки биоэквивалентности использовался дисперсионный анализ (ANOVA) логарифмически преобразованных показателей карэбастина и эбастина, необходимых для оценки биоэквивалентности (AUC и C_{max}).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Безопасность

На протяжении всего исследования как тестовый, так и референтный препараты хорошо переносились добровольцами. Показатели гематологического и биохимического анализа крови, а также анализа мочи и физиологических показателей у большинства добровольцев оставались в пределах референсных интервалов в течение всего исследования.

В ходе исследования было зарегистрировано всего 8 нежелательных явлений, связанных с изменением соматического статуса и лабораторных показателей добровольцев. По степени тяжести все 8 случаев (100%) из 8 отнесены к лёгкой степени тяжести по общим терминологическим критериям нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events/CTCAE 5.0). Перечень нежелательных явлений представлен в табл. 1. По заключению исследователей, степень связи с исследуемыми препаратами установлена как «возможная». При сравнении частоты регистрации отдельных нежелательных явлений не выявлено достоверных различий ($p > 0,05$) после приёма тестового и референтного препаратов, на основании чего можно сделать вывод об их схожей переносимости.

Фармакокинетические параметры и оценка биоэквивалентности

Фармакокинетические параметры активного метаболита карэбастина в плазме крови добровольцев

Для демонстрации биоэквивалентности использовался основной активный метаболит эбастина — карэбастин. В контексте руководства по исследованию биоэквивалентности⁵ эбастин рассматривается как исходное соединение (неактивное пролекарство), поскольку не имеет (или имеет очень низкий) вклад в клиническую эффективность [8–13]. Эбастин быстро всасывается и почти полностью метаболизируется в печени до активного метаболита — карэбастина. Значения концентрации карэбастина в плазме (C_{max}) в 50 раз выше, чем у эбастина. Таким образом,

⁵ CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1. European Medicines Agency; 2010. Режим доступа: (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf).

Таблица 1. Сравнительные характеристики нежелательных явлений в исследуемых группах

Table 1. Comparative characteristics of the frequencies of adverse events in the study groups

Нежелательные явления	Тестовый препарат $n=25$				Референтный препарат $n=26$				p^*
	Абс., ед.	Отн., %	НГ ДИ, %	ВГ ДИ, %	Абс., ед.	Отн., %	НГ ДИ, %	ВГ ДИ, %	
Связанные с соматическими отклонениями	3	12,0	2,5	31,2	5	19,2	6,6	39,4	0,703
Связанные с отклонениями по данным лабораторных и инструментальных исследований	1	4,0	0,1	20,4	3	11,5	2,4	30,2	0,610
Связанные с нарушениями со стороны нервной системы	2	8,0	1,0	26,0	2	7,7	0,9	25,1	1,000

Примечание. * p -значение при сравнении долей в группах исследуемого и референтного препаратов с применением точного теста Фишера (Fisher's exact test). НГ/ВГ ДИ — нижняя/верхняя граница доверительного интервала.

Note: * p -value when comparing proportions in study and reference groups using Fisher's exact test. НГ/ВГ ДИ — upper / lower fiducial limit of the confidence interval.

Таблица 2. Значения фармакокинетических параметров после приёма тестового и референтного препаратов**Table 2.** The values of pharmacokinetic parameters after test and reference drugs oral administration

Показатели	Тестовый препарат n=25	Референтный препарат n=26
$C_{\max}$, нг/мл	145,2 (50,6)	149,1 (139,2)
$T_{\max}$, ч	5,0 (3,7; 10,0)	5,5 (3,3; 8,0)
AUC_{0-72} , нг·ч/мл	3363,5 (916,5)	3547,9 (1133,0)
$T_{1/2}$, ч	16,8 (3,2)	16,9 (3,1)
$AUC_{0-\infty}$, нг·ч/мл	3555,8 (937,9)	3771,5 (1196,4)
Ke_l , ч ⁻¹	0,041 (0,032; 0,076)	0,040 (0,030; 0,070)
$C_{\max}/AUC_{0-t}$	0,043 (0,007)	0,043 (0,008)
MRT, ч	24,9 (4,0)	25,6 (5,5)

демонстрация биоэквивалентности исходного соединения затруднительна с точки зрения аналитики и возможна только при включении очень большого числа субъектов, поскольку эбастин имеет очень низкие концентрации в плазме крови, быстро и интенсивно метаболизируется, что приводит к сильно варьирующим концентрациям исходного соединения в плазме и, соответственно, более высокой вариабельности фармакокинетики.

Таким образом, эбастин соответствует критериям, при которых воздействие исходного соединения является низким и вариабельным, а воздействие активного метаболита намного выше, поэтому приемлемо устанавливать биоэквивалентность для основного активного метаболита карэбастина⁶. Соответственно, основой для оценки биоэквивалентности являлись концентрации активного метаболита карэбастина в плазме крови добровольцев. По результатам анализа концентрации карэбастина в плазме крови добровольцев были рассчитаны значения основных параметров фармакокинетики тестового и референтного препаратов (табл. 2). Как следует из результатов, значения фармакокинетических параметров после приёма тестового и референтного препаратов сопоставимы и достоверно не различаются. При этом параметры биологической доступности активного метаболита карэбастина после приёма препаратов Аллергостин (ИП) и Кестин (ПС) составили: f' в среднем 1,03 (0,33) и f'' в среднем 1,10 (0,24) относительных единиц.

Усреднённые значения изменения концентрации активного метаболита карэбастина в линейных и полупологических шкалах во времени (точки забора препарата) соответственно после однократного приёма изучаемых препаратов представлены на рис. 1 и 2. Как видно

из представленных в графическом виде данных, фармакокинетические профили сравниваемых препаратов практически не отличались, особенно при логарифмически преобразованных значениях концентрации.

Оценка биоэквивалентности

Биоэквивалентность исследуемых препаратов оценивалась на основании фармакокинетических данных активного метаболита карэбастина с использованием ANOVA. Препараты признавались биоэквивалентными в том случае, если границы полученного ДИ для AUC_{0-t} и $C_{\max}$ находились в пределах от 80,00 до 125,00%.

Рассчитанные значения 90% ДИ для отношения средних геометрических значений AUC_{0-t} и $C_{\max}$ показали, что ДИ для AUC_{0-t} активного метаболита карэбастина составил 88,32–107,73% (отношение средних 97,55%). Для $C_{\max}$ активного метаболита карэбастина ДИ составил 85,84–113,37% (отношение средних 98,65%). Полученные ДИ для AUC_{0-t} и $C_{\max}$ не выходили за пределы, установленные протоколом исследования (80–125%), что свидетельствовало о биоэквивалентности воспроизведённого препарата Аллергостин, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 20 мг (ООО «НТФФ «Полисан», Россия), и референтного препарата Кестин, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 20 мг (Алмирал С.А., Испания).

Результаты проведённого исследования позволили зарегистрировать препарат Аллергостин, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 20 мг (ООО «НТФФ «Полисан», Россия), под номером ЛП-№(001179)-(РГ-RU).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено регистрационное клиническое исследование биоэквивалентности воспроизведённого препарата Аллергостин в сравнении с препаратом Кестин с участием взрослых здоровых субъектов исследования.

Показана высокая степень сходства индивидуальных и усреднённых фармакокинетических профилей

⁶ CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1. European Medicines Agency; 2010 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf); Questions & Answers: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party EMA/618604/2008 Rev. 13 Page 2/48 (<https://pdf4pro.com/view/questions-amp-answers-positions-on-specific-questions-2e3840.html>).

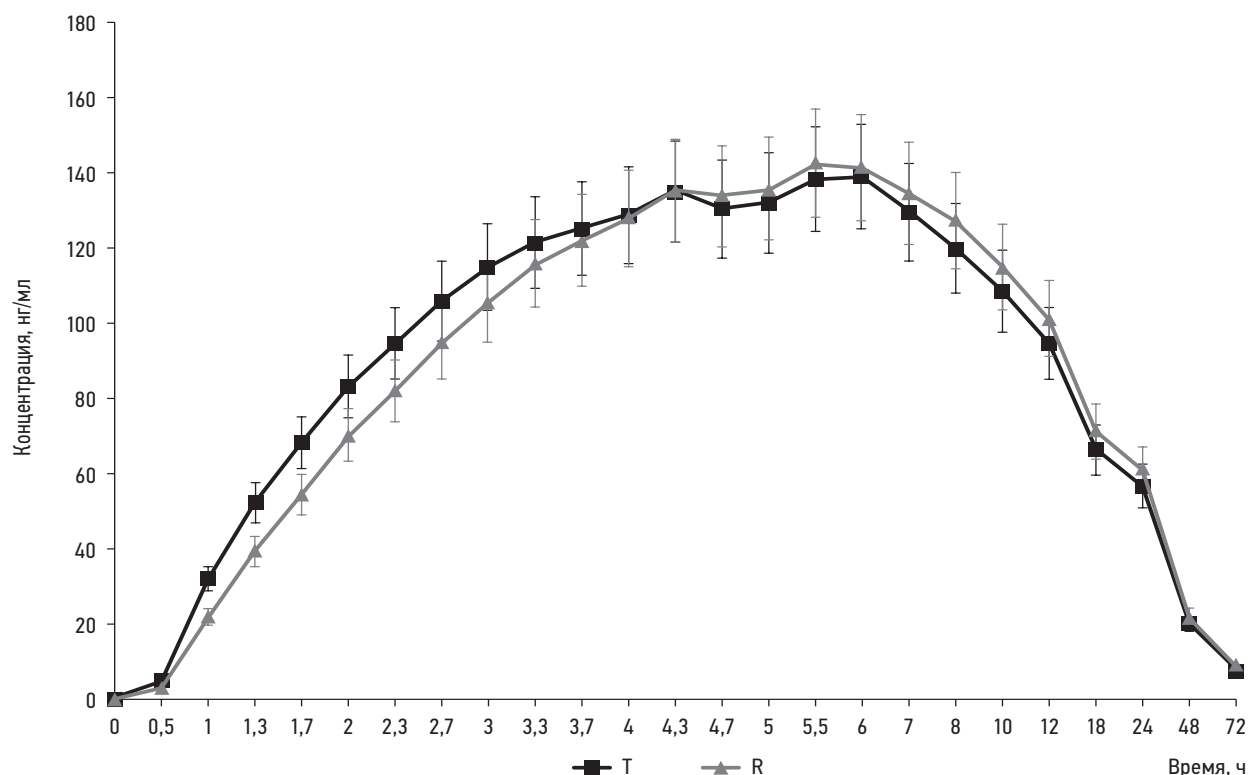


Рис. 1. Усреднённые графики зависимости концентрации активного метаболита карэбастина в плазме крови от времени (точки забора препарата) у добровольцев после приёма препаратов Аллергостин (Т) и Кестин (R) на линейной шкале.

Fig. 1. Average plots of the dependence of the concentration of the active metabolite of carabastin in blood plasma on time (drug sampling points) in volunteers after taking Allergostin (T) and Kestin (R) on a linear scale.

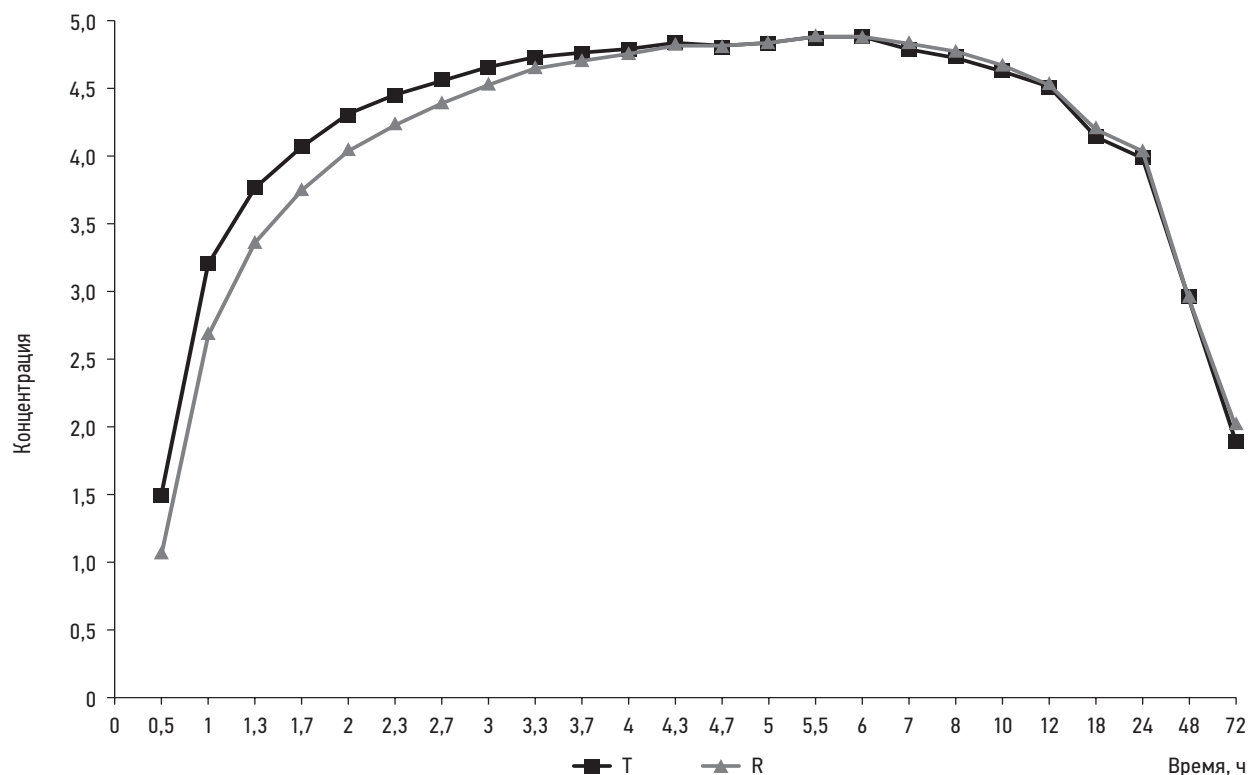


Рис. 2. Усреднённые графики зависимости концентрации активного метаболита карэбастина в плазме крови от времени (точки забора препарата) у добровольцев после приёма препаратов Аллергостин (Т) и Кестин (R) на полулогарифмической шкале.

Fig. 2. Average plots of the dependence of the concentration of the active metabolite of carabastin in blood plasma on time (drug sampling points) in volunteers after taking Allergostin (T) and Kestin (R) on a semi-logarithmic scale.

исследуемых препаратов по активному метаболиту карэбастину. Воспроизведённый и референтный препараты характеризуются сходными значениями показателей относительной биодоступности и максимальной концентрации карэбастина. Доверительный интервал для отношений средних геометрических значений фармакокинетических параметров карэбастина полностью соответствует заданному диапазону. Показаны также благоприятный профиль безопасности и удовлетворительная переносимость препарата Аллергостин, сопоставимые с профилем препарата Кестин.

Таким образом, полученные в ходе данного исследования результаты позволили сделать заключение о биоэквивалентности воспроизведённого препарата Аллергостин, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 20 мг (ООО «НТФФ “Полисан”», Россия), относительно референтного препарата Кестин, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 20 мг (Алмирал С.А., Испания).

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: В.Б. Василюк — концепция исследования, написание текста; М.В. Фарапонова — дизайн исследования, сбор и обработка материалов, написание текста; А.Б. Верведа — сбор и обработка материалов, написание текста; А.В. Фомичев, Г.И. Сыраева — анализ полученных данных, написание текста; А.Л. Коваленко — концепция исследования.

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. Vasilyuk — the concept of the study, writing the text; M.V. Farapontova — study design, collection and processing of materials, writing the text; A.B. Verveda — collection and processing of materials, writing the text; A.V. Fomichev, G.I. Syraeva — analysis of the received data, writing the text; A.L. Kovalenko — the concept of research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данилычева И.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В., и др.; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Крапивница. Федеральные клинические рекомендации. Москва, 2018. 17 с.
2. Greenberger P.A. Chronic urticaria: New management options // *World Allergy Organ J.* 2014. Vol. 7, N 1. P. 31. doi: 10.1186/1939-4551-7-31
3. Kozel M.M., Sabroe R.A. Chronic urticaria: Aetiology, management and current and future treatment options // *Drugs.* 2004. Vol. 64, N 22. P. 2515–2536. doi: 10.2165/00003495-200464220-00003
4. Gispert J., Antonijon R., Barbanj M., et al. Efficacy of ebastine, cetirizine, and loratadine in histamine cutaneous challenges // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002. Vol. 89, N 3. P. 259–264. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61952-7
5. Vincent J., Liminana R., Meredith P.A., et al. The pharmacokinetics, antihistamine and concentration-effect relationship of ebastine in healthy subjects // *British J Clin Pharmacol.* 1988. Vol. 26, N 5. P. 497–502. doi: 10.1111/j.1365-2125.1988.tb05288.x
6. Saito J., Yakuwa N., Sandaiji N., et al. Ebastine during pregnancy and lactation in a patient with chronic urticaria: Ebastine and carebastine levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum // *J Eur Academy Dermatol Venereol.* 2020. Vol. 34, N 9. P. e496–e497. doi: 10.1111/jdv.16415
7. Kang W., Liu K.H., Ryu J.Y., et al. Simultaneous determination of ebastine and its three metabolites in plasma using liquid

- chromatography-tandem mass spectrometry // *J Chromatography B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2004. Vol. 813, N 1-2. P. 75–80. doi: 10.1016/j.jchromb.2004.09.017
8. Yamaguchi T., Hashizume T., Matsuda M., et al. Pharmacokinetics of the H1-receptor antagonist ebastine and its active metabolite carebastine in healthy subjects // *Arzneimittelforschung.* 1994. Vol. 44, N 1. P. 59–64.
9. Martinez-Tobed A., Tarrús E., Segura J., Roberts D.J. Pharmacokinetic studies of ebastine in rats, dogs and man // *Drugs Today.* 1992. Vol. 28, Suppl. B. P. 57–67.
10. Wiseman L.R., Faulds D. Ebastine: A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the treatment of allergic disorders // *Drugs.* 1996. Vol. 51, N 2. P. 260–277. doi: 10.2165/00003495-199651020-00006
11. Presa I.J. Antihistamínicos H1: Revisión // *Alergol Immunol Clin.* 1999. Vol. 14, N 5. P. 300–312.
12. Rico S., Antonijon R.M., Barbanj M.J. Ebastine in the light of CONGA recommendations for the development of third-generation antihistamines // *J Asthma Allergy.* 2009. N 2. P. 73–92. doi: 10.2147/jaa.s3108
13. Wood-Baker R., Holgate S.T. Dose-response relationship of the H1-histamine antagonist, ebastine, against histamine and metacholine-induced bronchoconstriction in patients with asthma // *Agents Actions.* 1990. Vol. 30, N 1-2. P. 284–286. doi: 10.1007/BF01969062

REFERENCES

1. Danilycheva IV, Ilyina NI, Luss LV, et al.; Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists. Urticaria. Federal clinical guidelines. Moscow; 2018. 17 p. (In Russ).
2. Greenberger PA. Chronic urticaria: new management options. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):31. doi: 10.1186/1939-4551-7-31
3. Kozel MM, Sabroe RA. Chronic urticaria: Aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs*. 2004;64(22):2515–2536. doi: 10.2165/00003495-200464220-00003
4. Gispert J, Antonijoo R, Barbanj M, et al. Efficacy of ebastine, cetirizine, and loratadine in histamine cutaneous challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(3):259–264. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61952-7
5. Vincent J, Liminana R, Meredith PA, et al. The pharmacokinetics, antihistamine and concentration-effect relationship of ebastine in healthy subjects. *British J Clin Pharmacol*. 1988;26(5):497–502. doi: 10.1111/j.1365-2125.1988.tb05288.x
6. Saito J, Yakuwa N, Sandaiji N, et al. Ebastine during pregnancy and lactation in a patient with chronic urticaria: Ebastine and carebastine levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *J Eur Academy Dermatol Venereol*. 2020;34(9):e496–e497. doi: 10.1111/jdv.16415
7. Kang W, Liu KH, Ryu JY, et al. Simultaneous determination of ebastine and its three metabolites in plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2004;813(1-2):75–80. doi: 10.1016/j.jchromb.2004.09.017
8. Yamaguchi T, Hashizume T, Matsuda M, et al. Pharmacokinetics of the H1-receptor antagonist ebastine and its active metabolite carebastine in healthy subjects. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(1):59–64.
9. Martinez-Tobed A, Tarrús E, Segura J, Roberts DJ. Pharmacokinetic studies of ebastine in rats, dogs and man. *Drugs Today*. 1992;28(Suppl B):57–67.
10. Wiseman LR, Faulds D. Ebastine: A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the treatment of allergic disorders. *Drugs*. 1996;51(2):260–277. doi: 10.2165/00003495-199651020-00006
11. Presa IJ. Antihistaminicos H1: Revisión. *Alergol Immunol Clin*. 1999;14(5):300–312.
12. Rico S, Antonijoo RM, Barbanj MJ. Ebastine in the light of CONGA recommendations for the development of third-generation antihistamines. *J Asthma Allergy*. 2009;(2):73–92. doi: 10.2147/jaa.s3108
13. Wood-Baker R, Holgate ST. Dose-response relationship of the H1-histamine antagonist, ebastine, against histamine and metacholine-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *Agents Actions*. 1990;30(1-2):284–286. doi: 10.1007/BF01969062

ОБ АВТОРАХ

* Фарапонова Мария Валерьевна;

адрес: Россия, 196143, Санкт-Петербург,

пр-т Юрия Гагарина, д. 65;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4212-5453>;

eLibrary SPIN: 9006-2074; e-mail: faraponova_mv@ecosafety.ru

Василук Василий Богданович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>;

eLibrary SPIN: 1459-5548; e-mail: vasilyuk_vb@ecosafety.ru

Верведа Алексей Борисович, канд. мед. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-3170>;

eLibrary SPIN: 5448-0433; e-mail: verveda_ab@ecosafety.ru

Фомичев Алексей Вячеславович, канд. мед. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9640-7168>;

eLibrary SPIN: 8550-5610; e-mail: fomichev_av@ecosafety.ru

Сыраева Гульнара Исламовна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6635-9786>;

eLibrary SPIN: 9650-5671; e-mail: syraeva_gi@ecosafety.ru

Коваленко Алексей Леонидович,

д-р биол. наук, канд. хим. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3695-2671>;

eLibrary SPIN: 7216-8364; e-mail: allekov@mail.ru

AUTHORS' INFO

* Mariia V. Faraponova;

address: 65 Yuri Gagarin avenue,

196143 Saint Petersburg, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4212-5453>;

eLibrary SPIN: 9006-2074; e-mail: faraponova_mv@ecosafety.ru

Vasily B. Vasilyuk, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>;

eLibrary SPIN: 1459-5548; e-mail: vasilyuk_vb@ecosafety.ru

Aleksey B. Verveda, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-3170>;

eLibrary SPIN: 5448-0433; e-mail: verveda_ab@ecosafety.ru

Aleksey V. Fomichev, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9640-7168>;

eLibrary SPIN: 8550-5610; e-mail: fomichev_av@ecosafety.ru

Gulnara I. Syraeva;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6635-9786>;

eLibrary SPIN: 9650-5671; e-mail: syraeva_gi@ecosafety.ru

Aleksey L. Kovalenko, Dr. Sci. (Biol.),

Cand. Sci. (Chem.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3695-2671>;

eLibrary SPIN: 7216-8364; e-mail: allekov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA6395>

Клинико-функциональная и иммунологическая характеристика тяжёлой бронхиальной астмы

А.Ю. Крапошина^{1, 2}, И.В. Демко^{1, 2}, Е.А. Собко^{1, 2}¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация² Красноярская краевая клиническая больница, Красноярск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Бронхиальная астма является наиболее распространённым и социально значимым заболеванием человека. Среди пациентов, которые не могут достигнуть контроля, особую группу составляют пациенты с тяжёлой астмой.

Цель — комплексная оценка клинико-функциональных, иммунологических особенностей и фармакотерапии тяжёлой бронхиальной астмы в реальной клинической практике для оптимизации базисной патогенетической терапии.

Материалы и методы. Обследовано 83 пациента с диагнозом тяжёлой астмы. Пациенты распределены на 2 группы: больные с/без фиксированной обструкции дыхательных путей. Определение концентрации цитокинов IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, периостина, катепсина S, TGF- β в плазме крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Иммунный статус исследовался на проточном цитофлуориметре NAVIOS Flow Cytometer.

Результаты. В обеих группах пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой мы обнаружили снижение уровня Т-хелперов и иммунорегуляторного индекса с одновременным повышением цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных Т-киллеров, наивных Т-лимфоцитов, активированных Т- и В-лимфоцитов и фагоцитарного индекса в сравнении с контролем. Между группами различий в иммунном статусе не выявлено, и полученные изменения не зависели от наличия или отсутствия фиксированной обструкции. В обеих исследуемых группах обнаружено повышение содержания катепсина S и TGF- β в плазме крови по сравнению с контролем. Выявлены наиболее значимые факторы риска формирования фиксированной обструкции: более 4 ингаляций в день короткодействующих β_2 -агонистов (ОШ=4,2) и концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) более 20 ppb (ОШ=6,0). Установлено значимое улучшение клинического состояния больных тяжёлой астмой с фиксированной обструкцией на фоне приёма генно-инженерной биологической терапии в течение года.

Заключение. На сегодняшний день отсутствует однозначное представление о механизмах реализации патофизиологических реакций в бронхиальной стенке при тяжёлой астме, которые приводят к развитию фиксированной обструкции дыхательных путей. Тяжёлая астма является вариабельной и зависит от правильного выбора тактики ведения.

Ключевые слова: тяжёлая бронхиальная астма; фенотип; фиксированная обструкция дыхательных путей; Т2-иммунный ответ; иммунный статус.

Как цитировать

Крапошина А.Ю., Демко И.В., Собко Е.А. Клинико-функциональная и иммунологическая характеристика тяжёлой бронхиальной астмы // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 2. С. 152–163. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA6395>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA6395>

Clinical, functional and immunological characteristics of severe bronchial asthma

Angelina Yu. Kraposhina^{1, 2}, Irina V. Demko^{1, 2}, Elena A. Sobko^{1, 2}

¹ Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

² Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Bronchial asthma is one of the most common and socially remarkable diseases in humans. The uncontrolled course of asthma remains a leading problem in the management of patients with this disease. Patients who cannot achieve control include a special group with severe asthma.

AIM: Comprehensive assessment of clinical, functional, and immunological features and the pharmacotherapy of severe bronchial asthma in real clinical practice to optimize basic pathogenetic therapy.

MATERIALS AND METHODS: In all, 83 patients diagnosed with severe asthma were examined. Patients with severe asthma were divided into two groups: patients with and without fixed airway obstruction. Plasma concentrations of interleukin (IL)-4, IL-5, IL-9, IL-13, periostin, cathepsin S, and transforming growth factor (TGF)- β were determined via solid-phase enzyme immunoassay. Immune status was investigated using a NAVIOS flow cytometer.

RESULTS: Both groups of severe bronchial asthma patients showed a decrease in helper T-cell and immunoregulatory index levels with simultaneous increases in cytotoxic T lymphocytes, natural killer T cells, naive T lymphocytes, activated T and B lymphocytes, and phagocytic index compared with the controls. No differences were observed in the immune status between the groups, and the resulting changes were independent of the presence or absence of fixed obstruction. Both study groups exhibited increases in the levels of cathepsin S and TGF- β in the plasma compared with the controls. We identified two remarkable risk factors for forming fixed obstruction: taking SABA more than four inhalations per day (odds ratio (OR)=4.2) and FeNO concentration >20 ppb (OR=6.0). A remarkable improvement was observed in the clinical condition of patients with severe asthma with fixed obstruction while receiving genetically engineered biological therapy for a year.

CONCLUSIONS: To date, no unambiguous explanation is available for the mechanisms of implementation of pathobiochemical reactions in the bronchial wall in severe asthma, leading to the development of fixed airway obstruction. Severe asthma is variable and depends on the correct choice of management tactics.

Keywords: severe bronchial asthma; phenotype; fixed airway obstruction; T2-immune response; immune status.

To cite this article

Kraposhina AY, Demko IV, Sobko EA. Clinical, functional and immunological characteristics of severe bronchial asthma. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(2):152–163. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA6395>

Список сокращений

БА — бронхиальная астма

ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду

ТБА — тяжёлая бронхиальная астма

ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких

ФОДП — фиксированная обструкция дыхательных путей

FeNO — оксид азота в выдыхаемом воздухе

ОБОСНОВАНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является наиболее распространённым и социально значимым заболеванием человека [1]. Несмотря на значительный прорыв в разработке лекарственных препаратов, неконтролируемое течение БА остаётся лидирующей проблемой в ведении пациентов с данным заболеванием. Среди пациентов, которые не могут достичь контроля, особую группу составляют пациенты с тяжёлой БА (ТБА). У этой категории больных терапия IV и V ступеней, согласно рекомендациям Глобальной инициативы по лечению и профилактике астмы (Global Initiative for Asthma, GINA), оказывается неэффективной, несмотря на высокую приверженность к лечению, правильную технику ингаляции и лечение сопутствующей патологии, что требует углублённого изучения особенностей патогенеза и клинических характеристик течения астмы.

На долю тяжёлой неконтролируемой астмы, которой страдают до 5–10% пациентов с ТБА, приходится более 50% расходов здравоохранения, однако заболеваемость в России, согласно результатам фармакоэпидемиологических исследований, значительно превышает данные официальной статистики [2]. ТБА плохо поддаётся лечению, о чём свидетельствует низкий процент пациентов, достигающих хорошего контроля над заболеванием [3]. Большое число описанных признаков и симптомов, физиологических изменений и особенностей воспаления дыхательных путей при ТБА указывает на то, что это не отдельное заболевание, а состояние, включающее различные фенотипы и эндотипы.

Безусловно, точная верификация фенотипа и эндотипа БА может вызывать ряд трудностей, которые объясняются, с одной стороны, неравнозначным оснащением различных лечебных учреждений, с другой — высокой инвазивностью некоторых методов исследования, например бронхобиопсии [4]. Традиционное фенотипирование БА классифицирует пациентов по следующим клиническим особенностям: триггерные факторы (аллергены, физические упражнения, перенесённые инфекции), возраст начала, сопутствующие заболевания (патологии верхних дыхательных путей и ожирение), ответ на лечение и зависимость от приёма системных глюкокортикостероидов [5]. На сегодняшний день выделено пять основных фенотипов БА: аллергическая, неаллергическая, с поздним дебютом, с фиксированной обструкцией дыхательных путей и у людей с ожирением [5]. Каждый фенотип имеет свои особенные клинико-функциональные

и лабораторные характеристики, тем не менее имеются данные, что признаки двух и более фенотипов выявляются у одного пациента в 83% случаев [6].

В одном из исследований среди пациентов с фиксированной обструкцией дыхательных путей (ФОДП) критериям ТБА соответствовали 71,7%, в то время как среди пациентов без ФОДП — только 4,5% [7]. Развитие фиксированной обструкции ассоциировано с худшим, а порой и фатальным прогнозом, причём важно помнить, что ухудшение спирометрических показателей само по себе значительно снижает качество жизни [8, 9]. Степень ремоделирования дыхательных путей положительно коррелирует с тяжестью заболевания [10].

Стратификация пациентов по воспалительному эндотипу признана основой для разработки стратегий лечения астмы [11, 12]. Существует два основных эндотипа БА в зависимости от пути реализации воспалительного ответа дыхательных путей: БА с высоким уровнем 2-го типа (Т2) и БА с низким уровнем Т2 [13]. Цитокины 2-го типа активно привлекают эозинофилы, тучные клетки и базофилы в дыхательные пути и напрямую индуцируют синтез IgE, что усиливает выработку слизи, способствует развитию субэпителиального фиброза и ремоделированию бронхов [14]. Т2-высокий эндотип БА демонстрирует хороший ответ на терапию системными глюкокортикостероидами, и его биомаркеры воспаления легко определяются [15].

Большая часть пациентов с ТБА относится к Т2-эндотипу и имеет эозинофильное воспаление в слизистой оболочке нижних дыхательных путей, в формировании которого участвуют Th2-лимфоциты и врождённые лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2), генерирующие цитокины Т2-профиля — интерлейкины (interleukin, IL) 4, 5 и 13.

Менее изученным эндотипом является второй, с низким уровнем Т2 воспаления. Известно, что он ассоциирован с нейтрофильным или малогранулоцитарным воспалительным паттерном, поддерживаемым IL-8, IL-17, IL-22 и другими цитокинами, связанными с Т-клетками [16, 17].

Таким образом, определение фенотипов и эндотипов БА в клинической практике, а также изучение и определение точных молекул, воздействие на которые позволит достичь клинической ремиссии, является одной из основных задач современной пульмонологии.

Цель исследования — комплексная оценка клинико-функциональных, иммунологических особенностей и фармакотерапии ТБА в реальной клинической практике для оптимизации базисной патогенетической терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое проспективное выборочное неконтролируемое когортное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: БА тяжёлого течения; возраст 18–70 лет; приверженность базисной терапии; возможность правильного использования базисных препаратов; объём базисной терапии, соответствующий IV–V ступени GINA (2020).

Критерии исключения: БА лёгкой и средней степени тяжести; хроническая обструктивная болезнь лёгких; курение на момент исследования; злокачественные новообразования в анамнезе; тяжёлая почечная и печёночная недостаточность; цереброваскулярные заболевания; острые и хронические воспалительные заболевания в фазе обострения; заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации; беременность, кормление грудью.

Критерии включения в контрольную группу: отсутствие хронических заболеваний; отсутствие признаков острых заболеваний в течение последнего месяца; неотягощённая по БА и другим аллергическим заболеваниям наследственность; отрицательный аллергологический анамнез; отсутствие аллергических заболеваний у кровных родственников.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе отделения аллергологии лёгочно-аллергологического центра КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница».

Продолжительность исследования

Исследование выполнено в период с 2020 по 2023 год.

Описание медицинского вмешательства

В исследование отобраны пациенты с диагнозом ТБА. Контрольную группу составили практически здоровые добровольцы.

Все пациенты получали регулярную базисную терапию V ступени и соответствовали следующим критериям ТБА: правильная техника ингаляции, приверженность лечению, компенсированная сопутствующая патология, правильно выставленный диагноз.

В день визита в клинику обследование пациентов включало сбор анамнестических данных, заполнение опросника по контролю над БА (Asthma Control Questionnaire, ACQ-5), физикальный осмотр, анализ крови натошак, измерение уровня оксида азота (FeNO) в выдыхаемом воздухе, спирометрию с использованием бронхолитического препарата.

Венозную кровь в объёме 15 мл брали из кубитальной вены пациента в пробирки типа Vacutainer (BD, США) утром, натощак, после 12-часового голодания, центрифугировали, отделяли плазму. Образцы хранились в холодильнике при температуре $-18...-20^{\circ}\text{C}$ не более 1 месяца.

В процессе исследования всем пациентам проведена коррекция базисной терапии. Нами выделена группа пациентов, которым была усилена базисная терапия генно-инженерными препаратами.

Через 1 год приёма таргетной терапии мы оценили динамику клинико-функциональных и лабораторных показателей у больных ТБА.

Основной исход исследования

В ходе исследования проведена комплексная оценка клинико-функциональных, иммунологических особенностей и фармакотерапии ТБА в реальной клинической практике.

Выполнен поиск факторов риска формирования ФОДП у больных ТБА. Осуществлён анализ эффективности генно-инженерной биологической терапии у пациентов с ТБА, а также её влияние на течение ТБА с ФОДП.

Анализ в подгруппах

Обследовано 83 пациента с диагнозом ТБА. В соответствии с клинико-anamnestическими данными, а также критериями GINA (2020) пациенты с ТБА были распределены на 2 группы: больные ТБА с ФОДП (группа 1) и больные ТБА без ФОДП (группа 2).

В группах проведён описательный и сравнительный анализ по следующим параметрам: средний возраст, пол, форма заболевания, давность заболевания и наличие фактора курения.

Пациенты обеих групп имели признаки Т2-эндотипа воспаления. Фенотип Т2 астмы имеет следующие критерии: эозинофилы крови ≥ 150 кл/мкл; FeNO ≥ 20 ppb; аллергическая астма; потребность в назначении оральных глюкокортикостероидов; положительные кожные пробы; сопутствующие аллергические заболевания.

Методы регистрации исходов

Контроль над БА оценивался по критериям GINA (2019)¹, согласно которым необходимо наличие хотя бы одного из следующих признаков: плохой контроль над симптомами (частые приступы, ограничение физической активности, ночные пробуждения); частые (≥ 2 в год) обострения, требующие применения системных глюкокортикостероидов, или 1 обострение, потребовавшее госпитализации. Контроль над симптомами определялся при помощи опросника ACQ-5 (в баллах): $<0,5$ — контролируемая БА; $0,75-1,5$ — частично контролируемая БА; $\geq 1,5$ — отсутствие контроля над БА.

¹ Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2019 update). Режим доступа: www.ginasthma.org.

Кожные пробы проводились со стандартизированными аллергенами (АО «Биомед» им. И.И. Мечникова) домашней пыли, клеща домашней пыли, шерсти кошки и собаки, микст-аллергенами пыльцы деревьев (берёза, ольха, лещина), злаковых (тимopheевка, овсяница, ежа) и сорных трав (полынь, лебеда, амброзия). Выбор аллергенов для тестирования определялся на основании результатов аллергологического анамнеза и клинической картины заболевания; проба выполнялась на коже ладонной поверхности предплечья. В качестве положительного и отрицательного контроля использовали 0,01% раствор гистамина и разводящий раствор соответственно. Проба считалась положительной при диаметре папулы ≥ 3 мм. Аллергологическое обследование проводили вне обострения заболевания или данные получали из анамнеза.

Исследование функции внешнего дыхания проводилось на аппарате общей плетизмографии (Erich Jaeger, Германия). Пациенту рекомендовалось воздержаться от курения и приёма кофе в день обследования. Пациенты были проинструктированы о порядке проведения процедуры и обучены выполнению дыхательных манёвров. Проба на обратимость бронхиальной обструкции выполнялась по стандартам бронходилатационных тестов с 400 мкг сальбутамола, оценивалась через 15 мин и считалась положительной в случае увеличения объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) более чем на 12% и 200 мл.

Содержание FeNO оценивалось при помощи портативной тест-системы NO breath (Bedfont Scientific Limited, Великобритания), где в качестве единицы измерения используется миллиардная доля концентрации (ppb). Перед началом исследования в течение 60 сек прибор автоматически осуществлял калибровку нуля.

Специфические IgE выявляли методом ImmunoCAP (кЕд/л).

Количество лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD3+CD16+CD56+, CD3+HLADR+CD45RA+CD4+, определяли на проточном цитофлуориметре NAVIOS Flow Cytometer с использованием конъюгатмоноклональных антител к соответствующим антигенам (набор IMK, Becton Coulter, США). Исследование внутриклеточного кислородозависимого метаболизма нейтрофилов определялось с помощью НСТ-теста (нитросиний тетразолий) в модификации А.Н. Маянского и М.Е. Виксмана (1980) [18].

Исследование уровня про- и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, TGF- β , периостин, катепсин S) выполняли при помощи иммуноферментного анализа на основе тест-системы Platinum ELISA (eBioscience, США). Определение IgE проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «Вектор» (IgE общий-ИФА-БЕСТ, Россия).

Иммунологические исследования проводились не у всех пациентов исследуемых групп.

Этическая экспертиза

Все участники были проинформированы об исследовании, принимали в нём участие добровольно и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (№ 110/2021 от 24.12.2021).

Статистический анализ

Предварительный расчёт необходимого размера выборки не проводился.

Статистический анализ полученных данных производился с помощью программы Statistica 10.0.

Определение различий между количественными признаками проводилось с помощью критерия Манна–Уитни с учётом отсутствия нормального распределения. Для определения различий по качественным признакам использовался критерий χ^2 Пирсона. Выявление связей между признаками производилось с помощью корреляционного анализа по Спирмену: при значении коэффициента корреляции (r) $\geq 0,75$ связь между признаками оценивали как сильную, при $0,25 < r < 0,75$ — как зависимость средней силы, при $r \leq 0,25$ — как слабую. Полученные различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Данные представлены медианой и 1-м и 3-м квартилями (Me [Q1; Q3]). Для оценки влияния различных факторов на изучаемые исходы использовался показатель отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Отношение шансов рассчитывалось по формуле $ОШ = (ad)/(bc)$, где a и b — наличие или отсутствие фактора риска в исследуемой группе соответственно; c и d — наличие или отсутствие фактора риска в контрольной группе соответственно. К числу наиболее значимых факторов были отнесены информативные признаки со значением ОШ $> 1,0$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Среди пациентов с диагнозом ТБА было 13 (16%) мужчин и 70 (84%) женщин; медиана возраста 60 [47; 65] лет.

В группу 1 (больные ТБА с ФОДП) вошли 44 (53% $\pm$ 5,48) пациента, из них 9 (20,45% $\pm$ 6,08) мужчин и 35 (79,55% $\pm$ 6,08%) женщин, медиана возраста 60 [47; 66,5] лет, медиана давности заболевания 20 [13; 27,5] лет. В группе 2 (больные ТБА без ФОДП) наблюдались 39 (47% $\pm$ 5,48) человек, из них 4 (10,3% $\pm$ 4,86%) мужчин и 35 (89,7% $\pm$ 4,86%) женщин, медиана возраста 59 [47; 64] лет, медиана давности заболевания 12 [8; 25] лет.

Ни у одного пациента контроль над заболеванием не был достигнут.

На момент начала исследования все пациенты были некурящими. Курение табака в анамнезе отмечали 5 (11,36% $\pm$ 4,78) пациентов с БА с ФОДП (Индекс пачка/лет

Таблица 1. Основные анамнестические признаки больных тяжёлой бронхиальной астмой**Table 1.** Main anamnestic signs in patients with severe bronchial asthma

Признаки		Единицы измерения	Группа 1 n=44	Группа 2 n=39
Пол	Муж.	Абс. (%)	9 (20,45)	4 (10,3)
	Жен.	Абс. (%)	35 (79,55)	35 (89,7)
Форма бронхиальной астмы	АБА	Абс. (%)	33 (75)	30 (76,9)
	НАБА	Абс. (%)	11 (25)	9 (23,1)
Возраст, лет		Me [Q1; Q3]	60 [47; 66,5]	59 [47; 64]
Давность заболевания, лет		Me [Q1; Q3]	20 [13; 27,5]	12 [8; 25]

Примечание. Различия между группами по количественным признакам определяли с помощью критерия Манна–Уитни, по качественным признакам — с помощью критерия χ^2 Пирсона. АБА/НАБА — аллергическая/неаллергическая бронхиальная астма.

Note: Differences between groups by quantitative features were performed using the Mann–Whitney test; qualitative features were assessed by Pearson's chi-squared test. АБА/НАБА — allergic/non-allergic bronchial asthma.

17 [10; 23]) и 3 (7,69±4,27%) пациента с БА без ФОДП (Индекс пачка/лет 25 [17,5; 25]); $p=0,721$. Значимых различий по возрасту и давности заболевания между пациентами групп 1 и 2 не выявлено (табл. 1).

В группу контроля вошли 30 человек, медиана возраста 54 [52; 60] года, из них 10 (33%±8,61) мужчин и 20 (67%±8,61) женщин.

Основные результаты исследования

При анализе сопутствующей патологии выявлено, что в обеих группах с одинаковой частотой встречались аллергический ринит, хронический полипозный риносинусит, непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов и патология сердечно-сосудистой системы. На протяжении 12 месяцев до включения в исследование у всех пациентов течение ТБА было неконтролируемым (частые дневные и ночные симптомы, обострения и госпитализации). Значимых различий относительно выраженности клинических проявлений между показателями пациентов групп 1 и 2 не установлено. Неконтролируемое течение заболевания подтверждалось данными теста ACQ-5, который был значимо выше в группе больных БА с ФОДП (4,1 [3,25; 4,75]) по сравнению с группой больных БА без ФОДП (3,2 [3; 4,2]); $p=0,034$.

Наиболее частой причиной обострения БА являлась вирусная инфекция (40,9 и 53,85% случаев в группах 1 и 2 соответственно). Контакт с аллергеном провоцировал обострение астмы у 29,5% больных группы 1 и у 15,3% группы 2. Вместе с тем причина ухудшения течения астмы не установлена у 25% пациентов независимо от формы заболевания.

Все пациенты с ТБА получали объём терапии, соответствовавший V ступени GINA (2019)². В качестве базисной терапии все пациенты получали высокие (≥ 1000 мкг

в эквиваленте беклометазона дипропионата) дозы ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с длительнодействующими β_2 -агонистами. Тиотропия бромид дополнительно назначался в 29,55% (группа 1) и 15,38% (группа 2) случаев. Генно-инженерную биологическую терапию в группе 1 получал один пациент. Регулярно получали системные глюкокортикостероиды 4 (9%) пациента из группы 1 и 1 (2,5%) пациент из группы 2.

Снижение показателей функции внешнего дыхания характерно для пациентов с ТБА. ФОДП $<70\%$, определяемая как отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ), оценивалась после адекватной бронходилатации (400 мкг сальбутамола) при отсутствии или исключении диагноза хронической обструктивной болезни лёгких³.

Эозинофилия периферической крови, определяемая как количество эозинофилов ≥ 150 кл./мкл, регистрировалась в 29,55 и 53,85% случаев в группах 1 и 2 соответственно. Значимые различия между группами были получены и для показателя FeNO в выдыхаемом воздухе. У больных группы 1 отмечались более высокие показатели FeNO в выдыхаемом воздухе по сравнению с пациентами группы 2 ($p=0,033$). Нами получены невысокие значения FeNO в обеих группах пациентов с ТБА, что, возможно, связано с регулярным приёмом базисной терапии.

При оценке иммунологических показателей в анализируемых группах выявлены однотипные изменения (табл. 2). Отмечалось снижение в сравнении с группой контроля содержания клеток CD4+ с одновременным увеличением лимфоцитов CD8+. Соотношение CD4+/CD8+ позитивных клеток было статистически значимо снижено у больных обеих групп по сравнению с контролем. Вместе с тем обращало на себя внимание повышение содержания в периферической крови наивных и активированных

² Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention [2019 update]. Режим доступа: www.ginasthma.org.

³ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) [Update 2022]. Режим доступа: www.ginasthma.org.

Таблица 2. Иммунологические показатели больных тяжёлой бронхиальной астмой**Table 2.** Immunological parameters of patients with severe bronchial asthma

Показатель	Группа 1 <i>n</i> =30	Группа 2 <i>n</i> =29	Контроль <i>n</i> =17	<i>p</i> *
	Me [Q1; Q3]			
	1	2	3	
CD3+CD19-, %	72,1 [60,4; 77]	70 [62,9; 78,7]	72 [69,2; 74]	<i>p</i> ₁₋₂ =0,936 <i>p</i> ₁₋₃ =0,926 <i>p</i> ₂₋₃ =0,675
CD3+CD4+, %	40,8 [36,2; 51,45]	43,9 [37,7; 52,4]	57 [48,7; 57,8]	<i>p</i> ₁₋₂ =0,356 <i>p</i> ₁₋₃ =0,002 <i>p</i> ₂₋₃ =0,011
CD3+CD8+, %	24,4 [18,2; 33,7]	23,3 [19,4; 26,3]	19,1 [17,8; 21,9]	<i>p</i> ₁₋₂ =0,420 <i>p</i> ₁₋₃ =0,023 <i>p</i> ₂₋₃ =0,042
CD4+/CD8+, %	1,85 [1,1; 2,47]	1,9 [1,6; 2,7]	2,9 [2,5; 3]	<i>p</i> ₁₋₂ =0,294 <i>p</i> ₁₋₃ =0,001 <i>p</i> ₂₋₃ =0,004
CD16+CD56+, %	10,45 [5,9; 13,6]	9,1 [1,6; 2,7]	13 [11; 14,2]	<i>p</i> ₁₋₂ =0,331 <i>p</i> ₁₋₃ =0,099 <i>p</i> ₂₋₃ =0,001
CD3+CD16+56+, %	2,7 [1,55; 4,5]	2,1 [0,7; 3,8]	0,6 [0,3; 1,5]	<i>p</i> ₁₋₂ =0,331 <i>p</i> ₁₋₃ =0,000 <i>p</i> ₂₋₃ =0,004
CD3+HLADR+, %	4,25 [3,2; 7,7]	4,4 [1,9; 6,1]	1,9 [1,6; 2,5]	<i>p</i> ₁₋₂ =0,503 <i>p</i> ₁₋₃ =0,000 <i>p</i> ₂₋₃ =0,002
CD45RA+CD4+, %	4,1 [1,5; 6,05]	4,75 [3,1; 10,3]	0,4 [0,2; 2,4]	<i>p</i> ₁₋₂ =0,265 <i>p</i> ₁₋₃ =0,000 <i>p</i> ₂₋₃ =0,000
CD3-CD19+, %	12,8 [10,3; 18]	13,1 [10; 21,5]	11,4 [10,5; 11,9]	<i>p</i> ₁₋₂ =0,958 <i>p</i> ₁₋₃ =0,178 <i>p</i> ₂₋₃ =0,244
Общий IgE, МЕ/мл	218 [77,5; 548,5]	138,5 [84,2; 393]	-	<i>p</i> ₁₋₂ =0,538
IgA, г/л	1,9 [1,4; 2,35]	1,8 [1,6; 3]	2,7 [2,2; 3,15]	<i>p</i> ₁₋₂ =0,783 <i>p</i> ₁₋₃ =0,018 <i>p</i> ₂₋₃ =0,073
IgM, г/л	1,4 [0,9; 2,12]	1,4 [1,2; 2,2]	1,5 [1,3; 1,55]	<i>p</i> ₁₋₂ =0,426 <i>p</i> ₁₋₃ =0,497 <i>p</i> ₂₋₃ =0,935
IgG, г/л	7,1 [4,87; 10,1]	9,5 [6,5; 11,5]	9,15 [8,35; 10,3]	<i>p</i> ₁₋₂ =0,132 <i>p</i> ₁₋₃ =0,041 <i>p</i> ₂₋₃ =0,953
НСТ-тест	13 [120; 14]	12 [11; 14]	10 [8; 13,5]	<i>p</i> ₁₋₂ =0,4686 <i>p</i> ₁₋₃ =0,095 <i>p</i> ₂₋₃ =0,109
Фагоцитарный индекс	60 [40; 70]	53 [40; 69,75]	33 [25; 41]	<i>p</i> ₁₋₂ =0,398 <i>p</i> ₁₋₃ =0,001 <i>p</i> ₂₋₃ =0,004

Примечание. * Значимость различий между группами и контролем по количественным признакам определяли с помощью критерия Манна–Уитни ($p < 0,05$).

Note: * Significance of differences between groups and control by quantitative signs were carried out using the Mann–Whitney test ($p < 0.05$).

Т-лимфоцитов (CD45RA+CD4+ и CD3+HLADR+ соответственно) в обеих группах в сравнении с параметрами контроля, что может свидетельствовать об иммунологической напряжённости.

Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови показало, что во всех клинических группах наблюдалось статистически значимое повышение Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркеры натуральных киллеров клеток (CD3+CD16+CD56+) в сравнении с контролем.

В настоящем исследовании активность гуморального звена иммунитета определялась в сравнении с содержанием иммуноглобулинов в сыворотке крови практически здоровых лиц группы контроля. Концентрация IgA была значимо снижена у больных группы 1 и имела тенденцию к снижению у пациентов группы 2 в сравнении с показателями практически здоровых ($p=0,018$ и $p=0,073$ соответственно). Все полученные данные в исследуемых группах укладывались в диапазон референсных значений, что позволяло исключить у пациентов наличие первичного иммунодефицита.

В обеих группах регистрировалось повышение уровня IL-4 по сравнению с контролем, однако между группами

значимых различий не выявлено. Выявлены также повышение содержания IL-13 в группе больных без ФОДП и тенденция к увеличению этого показателя в группе 1 в сравнении с контролем. Уровень периостина в плазме крови был значимо выше у пациентов группы 1 в сравнении с контролем ($p < 0,0001$). Уровень содержания IL-5 и IL-9 в сыворотке крови пациентов обеих групп статистически значимо не отличался от контроля.

При ТБА с ФОДП и без ФОДП обнаружено повышение содержания катепсина S и TGF- β в плазме крови по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

Анализ факторов риска формирования ФОДП (табл. 4) выявил наиболее значимые из них: приём короткодействующих β_2 -агонистов (>4 ингаляций в день; ОШ=4,2) и FeNO >20 ppb (ОШ=6,0).

В процессе исследования всем пациентам была проведена коррекция базисной терапии. Так, дополнительная генно-инженерная биологическая терапия была определена 16 ($36\% \pm 7,25$) пациентам группы 1: омализумаб — 1 ($6\% \pm 6,05$), бенрализумаб — 6 ($38\% \pm 12,1$), дупилумаб — 6 ($38\% \pm 12,1$), меполизумаб — 3 ($18\% \pm 9,8$).

Таблица 3. Показатели цитокинового профиля периферической крови больных тяжёлой бронхиальной астмой

Table 3. Peripheral blood cytokine profile parameters of patients with severe bronchial asthma

Показатель	Группа 1 <i>n</i> =21	Группа 2 <i>n</i> =18	Контроль <i>n</i> =17	<i>p</i> *
	Me [Q1; Q3]			
	1	2	3	
Периостин, нг/мл	2768,5 [1143; 5835]	1890 [1341,1; 3532,1]	1729,25 [632,75; 2308,5]	<i>p</i> ₁₋₂ =0,587 <i>p</i> ₁₋₃ =0,027 <i>p</i> ₂₋₃ =0,164
IL-4, пг/мл	19,44 [14,7; 25,8]	18,77 [16,2; 38,7]	17,23 [13,3; 20,23]	<i>p</i> ₁₋₂ =0,364 <i>p</i> ₁₋₃ =0,035 <i>p</i> ₂₋₃ =0,006
IL-5, пг/мл	4,15 [1,8; 14,6]	8,5 [1,8; 14,3]	2,73 [1,95; 3,79]	<i>p</i> ₁₋₂ =0,769 <i>p</i> ₁₋₃ =0,257 <i>p</i> ₂₋₃ =0,091
IL-9, пг/мл	71,7 [27,2; 113,8]	88,7 [29,1; 107,2]	93,78 [72,08; 129,4]	<i>p</i> ₁₋₂ =0,944 <i>p</i> ₁₋₃ =0,234 <i>p</i> ₂₋₃ =0,265
IL-13, пг/мл	13,91 [9,3; 45,03]	30,1 [9,5; 67,05]	10,04 [8,01; 12,97]	<i>p</i> ₁₋₂ =0,282 <i>p</i> ₁₋₃ =0,140 <i>p</i> ₂₋₃ =0,043
Катепсин S, нг/мл	7,01 [2,3; 13,4]	10,5 [3,1; 19,3]	2,8 [2,1; 4,4]	<i>p</i> ₁₋₂ =0,364 <i>p</i> ₁₋₃ =0,035 <i>p</i> ₂₋₃ =0,006
TGF-β, пг/мл	1458,3 [408,9; 2411,78]	937,5 [449,1; 1440,3]	63,9 [33,7; 100,3]	<i>p</i> ₁₋₂ =0,401 <i>p</i> ₁₋₃ =0,000 <i>p</i> ₂₋₃ =0,000

Примечание. * Значимость различий между группами и контролем по количественным признакам определяли с помощью критерия Манна–Уитни ($p < 0,05$).

Note: * Significance of differences between groups and control by quantitative signs were carried out using the Mann–Whitney test ($p < 0,05$).

Таблица 4. Факторы риска формирования фиксированной обструкции дыхательных путей у больных тяжёлой бронхиальной астмой**Table 4.** Risk factors for the formation of fixed airway obstruction in patients with severe bronchial asthma

Фактор риска	Отношение шансов	95% доверительный интервал
Давность заболевания >10 лет	1,8	0,7–4,84
Давность заболевания >20 лет	2,1	0,86–5,1
Дебют заболевания до 12 лет	6,1	0,7–53,7
Приём короткодействующих β ₂ -агонистов >4 ингаляций в день	4,2	1,02–17,3
FeNO >20 ppb	6,0	1,03–34,8
Периостин >5000 нг/мл	3,2	0,557–18,38
TGF-β >1000 пг/мл	1,25	0,221–7,08

Таблица 5. Клинико-функциональные и лабораторные особенности больных тяжёлой бронхиальной астмой с фиксированной обструкцией дыхательных путей, получающих генно-инженерную биологическую терапию**Table 5.** Clinical, functional and laboratory features of patients with severe bronchial asthma with fixed airway obstruction receiving genetically engineered biological therapy

Признаки	Группа 1 (n=16)		p
	До начала лечения ГИБТ	Через год лечения ГИБТ	
	Me [Q1; Q3]		
Число дневных приступов удушья	3 [3; 4,25]	1 [1; 2]	0,000177
Число ночных приступов удушья	2 [1; 2]	0 [0; 0]	0,148915
Количество обострений за 12 месяцев	2 [1; 3,25]	0 [0; 1]	0,026857
Количество госпитализаций за 12 месяцев	1 [1; 2]	0 [0; 0]	0,288844
ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire), балл	4,4 [4; 4,75]	0,8 [0,45; 1,1]	0,007661
ACT (Asthma Control test), балл	15 [13,2; 16,2]	21,5 [20,7; 22,7]	0,133614
ОФВ ₁ исходно, %	58 [54,1; 73,3]	87,7 [65,5; 97,9]	0,000301
ФЖЕЛ исходно, %	88,7 [81,7; 93,2]	99,1 [79,5; 111,5]	0,000301
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ исходно, %	56,4 [53,3; 64,9]	66,1 [61,1; 71,6]	0,000301
ОФВ ₁ после пробы, %	70,6 [64,5; 89]	90,5 [71,1; 103,7]	0,000301
ФЖЕЛ после пробы, %	98 [92,8; 104,5]	108 [92,2; 120,5]	0,000301
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ после пробы, %	63,3 [57,1; 67,2]	67,5 [63,9; 74,3]	0,000301
Эозинофилы, кл/мкл	525 [257,5; 992,5]	85 [0; 275]	0,003426

Примечание. Различия внутри группы по количественным признакам определяли с помощью критерия Вилкоксона. ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия.

Note: Within-group differences in quantitative features were performed using the Wilkaxon test. ГИБТ — genetic engineering biological therapy.

Клинико-функциональные и лабораторные особенности больных ТБА с ФОДП, получающих генно-инженерную биологическую терапию, представлены в табл. 5.

Основные результаты исследования

Нами выявлено значимое улучшение клинического состояния больных ТБА с ФОДП на фоне приёма генно-инженерной биологической терапии в течение года. Всем пациентам данной группы удалось достичь частичного

или полного контроля над заболеванием по данным опросника ACQ-5. Нами зафиксировано также улучшение функции внешнего дыхания у 5 (31%±11,6) пациентов группы ТБА с ФОДП: показатель ОФВ₁/ФЖЕЛ после пробы с бронхолитиком стал выше 70%.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в ходе исследования не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Между группами больных ТБА различий в иммунном статусе не выявлено, полученные изменения были однотипными и не зависели от наличия или отсутствия ФОДП. Нами выявлены факторы риска, оказывающие влияние на формирование ФОДП в группе больных ТБА.

Обсуждение основного результата исследования

При ТБА независимо от наличия или отсутствия ФОДП мы обнаружили снижение уровня Т-хелперов (CD3+CD4+) и иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) с одновременным повышением цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), естественных Т-киллеров (CD3+CD16+CD56+), наивных Т-лимфоцитов (CD45RA+CD4+), активированных Т- и В-лимфоцитов (CD3+HLADR+), фагоцитарного индекса в сравнении с контролем. Полученные данные могут свидетельствовать об активации одного из патофизиологических механизмов, направленных на реализацию апоптотической гибели клеток, что приводит к ограничению иммунного ответа [8].

В нашем исследовании выявлено снижение содержания CD4+ клеток с одновременным увеличением CD8+ лимфоцитов в сравнении с группой контроля, что согласуется с работой E.W. Gelfand и T.S. Hinks [19], где показано, что CD8+ клетки способны синтезировать цитокины T2-воспаления (IL4, IL5, IL13), однако CD8+ лимфоциты менее чувствительны к применению глюкокортикостероидов, чем CD4+-лимфоциты. Продемонстрирована в том числе взаимосвязь между CD8+ и гиперреактивностью дыхательных путей в модели аллергического воспаления, а также взаимосвязь между количеством CD8+ в биоптате бронхов и снижением ОФВ₁ за двухлетний период наблюдения за пациентами с atopической астмой. Примечательно, что после перенесённой риновирусной инфекции специфические CD8+ могут сохраняться в течение нескольких месяцев. С учётом имеющихся данных можно сделать вывод, что в нашем случае смещение дифференцировки Т-клеток в сторону CD8+ может быть ассоциировано с более тяжёлым течением заболевания [20].

Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови показало, что во всех клинических группах наблюдалось статистически значимое повышение Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркеры натуральных киллеров клеток, в сравнении с контролем, что подчёркивает важность факторов врождённого иммунного ответа в патогенезе БА. Полученные нами результаты согласуются с исследованием P. Matangkasombut и соавт. [20], где у пациентов с тяжёлым течением БА обнаруживалось большее количество НКТ-клеток в бронхоальвеолярном лаваже.

В исследовании Y.I. Koh и соавт. [21] получена отрицательная взаимосвязь между уровнем НКТ-клеток крови

и эозинофилией мокроты в момент обострения БА, на основании чего авторы предполагают, что НКТ-клетки инфильтрируют бронхиальную стенку в момент обострения и могут способствовать развитию эозинофильного воспаления. В патогенезе бронхиальной гиперреактивности отдельная роль также отводится НКТ-клеткам. Однако на данный момент роль указанных лимфоцитов в патогенезе БА остаётся спорной, что, с одной стороны, отражает гетерогенность БА, с другой — связано с малым количеством исследований [22].

В обеих исследуемых группах нами обнаружено повышение содержания катепсина S и TGF-β в плазме крови по сравнению с контрольной группой. Сочетанное повышение указанных факторов отражает их патофизиологическую взаимосвязь: так, известно, что катепсин S, локализованный на ядерной мембране, может регулировать передачу сигналов TGF-β посредством регуляции активности белков SMAD2/3 [23].

Мы исследовали ряд факторов для определения их роли в формировании ФОДП и выявили наиболее значимые: более 4 ингаляций в день короткодействующих β₂-агонистов (ОШ=4,2) и концентрация FeNO более 20 ppb (ОШ=6,0).

Ограничения исследования

Интерпретация полученных результатов ограничена немногочисленной выборкой. Малый размер выборки снижает мощность статистического анализа при поиске факторов риска формирования ФОДП.

Поскольку размер выборки предварительно не рассчитывался, полученная в ходе исследования выборка участников не может считаться в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день отсутствует однозначное представление о механизмах реализации патофизиологических реакций в дыхательных путях при ТБА, которые приводят к развитию ФОДП. В отношении пациентов с преобладанием Т2-ответа возможно применение V ступени терапии БА с использованием биологических препаратов.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у нас есть возможность улучшить течение ТБА с ФОДП. ТБА является вариативной и зависит от правильной тактики ведения пациента. Так, длительный приём таргетной терапии может изменить фенотип ТБА, а выявление факторов риска, влияющих на формирование ФОДП, позволит вовремя провести их коррекцию.

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: А.Ю. Крапошина — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; И.В. Демко, Е.А. Собко — концепция и дизайн исследования, редактирование 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. A.Yu. Kraposhina — study concept and design, collection and processing of materials, analysis of obtained data, writing of text; I.V. Demko, E.A. Sobko — study concept and design, paper editing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зайцев А.А. Бронхиальная астма у взрослых: ключевые вопросы диагностики и фармакотерапии // Русский медицинский журнал. 2015. № 18. С. 1096–1100.
2. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В., и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации // Пульмонология. 2018. Т. 28, № 3. С. 341–358. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358
3. Vennera M.D., Picado C., Herráez L., et al. Factors associated with severe uncontrolled asthma and the perception of control by physicians and patients // Arch Bronconeumol. 2014. Vol. 50, N 9. P. 384–391. doi: 10.1016/j.arbres.2014.03.002
4. Leckie M.J., Brinke T.A., Khan J. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response // The Lancet. 2000. Vol. 356, N 9248. P. 2144–2148. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03496-6
5. Svenningsen S., Nair P. Asthma endotypes and an overview of targeted therapy for asthma // Front Med. 2017. N 4. P. 158. doi: 10.3389/fmed.2017.00158
6. Сергеева Г.П., Емельянов А.В., Коровина О.В., и др. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике // Терапевтический архив. 2015. Т. 87, № 12. С. 26–31. doi: 10.17116/terarkh2015871226-31
7. Konstantellou E., Papaioannou A.I., Loukides S., et al. Persistent airflow obstruction in patients with asthma: Characteristics of a distinct clinical phenotype // Respir Med. 2015. Vol. 109, N 11. P. 404–409. doi: 10.1016/j.rmed.2015.09.009
8. Ciebiada M., Domagała M., Gorska-Ciebiada M., Gorski P. Risk factors associated with irreversible airway obstruction in nonsmoking adult patients with severe asthma // Allergy Asthma Proc. 2014. Vol. 35, N 5. P. 72–79. doi: 10.2500/aap.2014.35.3785
9. Bennett G.H., Carpenter L., Hao W., et al. Risk factors and clinical outcomes associated with fixed airflow obstruction in older adults with asthma // Ann Allergy Asthma Immunol. 2018. Vol. 120, N 2. P. 164–168. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.004
10. Haddad A., Gaudet M., Plesa M., et al. Neutrophils from severe asthmatic patients induce epithelial to mesenchymal transition in healthy bronchial epithelial cells // Respir Res. 2019. Vol. 20, N 1. P. 234. doi: 10.1186/s12931-019-1186-8
11. Nair P., Pizzichini M.M., Kjarsgaard M., et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia // N Engl J Med. 2009. Vol. 360, N 10. P. 985–993. doi: 10.1056/NEJMoa0805435
12. Nair P. Anti-interleukin-5 monoclonal antibody to treat severe eosinophilic asthma // N Engl J Med. 2014. Vol. 371, N 13. P. 1249–1251. doi: 10.1056/NEJMe1408614
13. Wenzel S. Severe asthma: From characteristics to phenotypes to endotypes // Clin Exp Allergy. 2012. Vol. 42, N 5. P. 650–658. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x
14. Cosmi L., Liotta F., Maggi E., Annunziato F. Role of type 2 innate lymphoid cells in allergic diseases // Curr Allergy Asthma Rep. 2017. Vol. 17, N 10. P. 66. doi: 10.1007/s11882-017-0735-9
15. Licari A., Castagnoli R., Brambilla I., et al. New approaches for identifying and testing potential new anti-asthma agents // Expert Opin Drug Discov. 2018. Vol. 13, N 1. P. 51–63. doi: 10.1080/17460441.2018.1396315
16. Flood-Page P., Swenson C., Faierman I., et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma // Am J Respir Crit Care Med. 2007. Vol. 176, N 11. P. 1062–1071. doi: 10.1164/rccm.200701-0850C
17. Hirose K., Iwata A., Tamachi T., Nakajima H. Allergic airway inflammation: Key players beyond the Th2 cell pathway // Immunol Rev. 2017. Vol. 278, N 1. P. 145–161. doi: 10.1111/imr.12540
18. Виксман М.Е., Маянский А.Н. Характеристики факторов опсонина в соответствии с реакцией восстановления нитросиногететразолия нейтрофилами человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1980. Т. 89, № 2. С. 214–215.
19. Gelfand E.W., Hinks T.S. Is there a role for type 2 CD8+ T cells in patients with steroid-resistant asthma? // J Allergy Clin Immunol. 2019. Vol. 144, N 3. P. 648–650. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.0220
20. Matangkasombut P., Marigowda G., Ervine A., et al. Natural killer T cells in the lungs of patients with asthma // J Allergy Clin Immunol. 2009. Vol. 123, N 5. P. 1181–1185. doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.013
21. Koh Y.I., Shim J.U., Wi J., Kwon Y.E. The role of natural killer T cells in the pathogenesis of acute exacerbation of human asthma // Int Arch Allergy Immunol. 2012. Vol. 158, N 2. P. 131–141. doi: 10.1159/000330908
22. Kim H.Y., DeKruyff R.H., Umetsu D.T. The many paths to asthma: Phenotype shaped by innate and adaptive immunity // Nat Immunol. 2010. Vol. 11, N 7. P. 577–584. doi: 10.1038/ni.1892
23. Sobotik B., Vizovisek M., Vidmar R., et al. Proteomic identification of cysteine Cathepsin substrates shed from the surface of cancer cells // Mol Cell Proteomics. 2015. Vol. 14, N 8. P. 2213–2228. doi: 10.1074/mcp.M114.044628

REFERENCES

1. Zaytsev AA. Bronchial asthma in adults: Key issues of diagnosis and pharmacotherapy. *Russ Med J.* 2015;(18):1096–1100. (In Russ).
2. Avdeev SN, Nenasheva NM, Zhudnikov KV, et al. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. *Pulmonologiya.* 2018;28(3):341–358. (In Russ). doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358
3. Vennera MD, Picado C, Herráez L, et al. Factors associated with severe uncontrolled asthma and the perception of control by physicians and patients. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(9):384–391. doi: 10.1016/j.arbres.2014.03.002
4. Leckie MJ, Brinke TA, Khan J. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *The Lancet.* 2000;356(9248):2144–2148. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03496-6
5. Svenningsen S, Nair P. Asthma Endotypes and an overview of targeted therapy for asthma. *Front Med.* 2017;(4):158. doi: 10.3389/fmed.2017.00158
6. Sergeeva GR, Emelyanov AV, Korovina OV, et al. Severe bronchial asthma: Characteristics of patients in clinical practice. *Ther Arch.* 2015;87(12):26–31. (In Russ). doi: 10.17116/terarkh2015871226-31
7. Konstantellou E, Papaioannou AI, Loukides S, et al. Persistent airflow obstruction in patients with asthma: Characteristics of a distinct clinical phenotype. *Respir Med.* 2015;109(11):404–409. doi: 10.1016/j.rmed.2015.09.009
8. Ciebiada M, Domagała M, Gorska-Ciebiada M, Gorski P. Risk factors associated with irreversible airway obstruction in nonsmoking adult patients with severe asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(5):72–79. doi: 10.2500/aap.2014.35.3785
9. Bennett GH, Carpenter L, Hao W, et al. Risk factors and clinical outcomes associated with fixed airflow obstruction in older adults with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(2):164–168. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.004
10. Haddad A, Gaudet M, Plesa M, et al. Neutrophils from severe asthmatic patients induce epithelial to mesenchymal transition in healthy bronchial epithelial cells. *Respir Res.* 2019;20(1):234. doi: 10.1186/s12931-019-1186-8
11. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med.* 2009;360(10):985–993. doi: 10.1056/NEJMoa0805435
12. Nair P. Anti-interleukin-5 monoclonal antibody to treat severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1249–1251. doi: 10.1056/NEJMe1408614
13. Wenzel S. Severe asthma: From characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(5):650–658. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x
14. Cosmi L, Liotta F, Maggi E, Annunziato F. Role of type 2 innate lymphoid cells in allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(10):66. doi: 10.1007/s11882-017-0735-9
15. Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, et al. New approaches for identifying and testing potential new anti-asthma agents. *Expert Opin Drug Discov.* 2018;13(1):51–63. doi: 10.1080/17460441.2018.1396315
16. Flood-Page P, Swenson C, Faierman I, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(11):1062–1071. doi: 10.1164/rccm.200701-0850C
17. Hirose K, Iwata A, Tamachi T, Nakajima H. Allergic airway inflammation: Key players beyond the Th2 cell pathway. *Immunol Rev.* 2017;278(1):145–161. doi: 10.1111/imr.12540
18. Viksman ME, Maiankiy AN. Characteristics of the opsonin factors according to the reaction of nitroblue tetrazolium reduction by human neutrophils. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 1980;89(2):214–215.
19. Gelfand E, Hinks TS. Is there a role for type 2 CD8+ T cells in patients with steroid-resistant asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(3):648–650. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.02
20. Matangkasombut P, Marigowda G, Ervine A, et al. Natural killer T cells in the lungs of patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(5):1181–1185. doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.013
21. Koh YI, Shim JU, Wi J, Kwon YE. The role of natural killer T cells in the pathogenesis of acute exacerbation of human asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;158(2):131–141. doi: 10.1159/000330908
22. Kim HY, De Kruyff RH, Umetsu DT. The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nat Immunol.* 2010;11(7):577–584. doi: 10.1038/ni.1892
23. Sobotik B, Vizovisek M, Vidmar R, et al. Proteomic identification of cysteine Cathepsin substrates shed from the surface of cancer cells. *Mol Cell Proteomics.* 2015;14(8):2213–2228. doi: 10.1074/mcp.M114.044628

ОБ АВТОРАХ

* **Крапошина Ангелина Юрьевна**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 660022, Красноярск,
ул. П. Железняк, д. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>;
eLibrary SPIN: 8829-9240; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Демко Ирина Владимировна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>;
eLibrary SPIN: 6520-3233; e-mail: demko64@mail.ru

Собко Елена Альбертовна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>;
eLibrary SPIN: 9132-6756; e-mail: sobko29@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Angelina Yu. Kraposhina**, MD, Cand. Sci. (Med.),
Associate Professor;
address: 1 P. Zheleznyak street, 660022 Krasnoyarsk, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>;
eLibrary SPIN: 8829-9240; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Irina V. Demko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>;
eLibrary SPIN: 6520-3233; e-mail: demko64@mail.ru

Elena A. Sobko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>;
eLibrary SPIN: 9132-6756; e-mail: sobko29@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA5493>

Предварительные результаты неинтервенционного одноцентрового исследования по оценке эффективности применения ланаделумаба в рутинной клинической практике в Российской Федерации

Е.А. Латышева^{1, 2}, И.А. Манто¹, Л.В. Алешина³, Е.Н. Бобрикова⁴, Е.А. Викторова⁵,
Е.М. Грачева⁶, Д.В. Дёмина⁷, Д.С. Фомина^{4, 8}, А.Ю. Щербина⁵, Т.В. Латышева^{1, 9}

¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация;

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

³ Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация;

⁴ Городская клиническая больница № 52, Москва, Российская Федерация;

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация;

⁶ Вологодская областная клиническая больница, Вологда, Российская Федерация;

⁷ Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Российская Федерация;

⁸ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;

⁹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Наследственный ангиоотёк с дефицитом С1-ингибитора — редкое заболевание, вызванное дефицитом и/или снижением функциональной активности С1-ингибитора, проявляющееся рецидивирующими ангиоотёками различной локализации. Согласно современной концепции лечения, его целью является не только купирование возникающих ангиоотёков и предотвращение летального исхода, но и достижение полного контроля симптомов заболевания и высокого качества жизни. Ланаделумаб — современный препарат для долгосрочной профилактики ангиоотёков у пациентов старше 12 лет.

Цель — оценка эффективности и безопасности терапии ланаделумабом в реальной клинической практике в Российской Федерации (IISR-2021-200085).

Материалы и методы. В исследование включено 16 больных наследственными ангиоотёками с дефицитом С1-ингибитора, которые получали терапию ланаделумабом. Из числа включённых в исследование пациентов подростки составили 19% (3/16); большинство участников исследования были женского пола (13/16; 81%); средний возраст 29,9 лет. Препараты долгосрочной профилактики, которые получали 11/16 (69%) пациентов до начала исследования, были отменены в связи с инициацией терапии ланаделумабом. Оценка эффективности проводилась путём сравнения частоты атак до терапии и на её фоне, а также с помощью специальных шкал и опросников, в частности ААС, АЕСТ, АЕ-QoL, НАЕ-AS (только у взрослых пациентов). Для оценки безопасности регистрировали все нежелательные явления, возникшие на фоне терапии.

Результаты. Средняя частота атак до инициации терапии составляла до 10 в месяц на одного пациента, а количество использованных доз препаратов для купирования симптомов — 4,7 в месяц на пациента. На фоне терапии спустя полгода эти же показатели составили 0,26 и 0,09 соответственно (для обоих показателей разница была статистически значимой: $p < 0,001$). У 10/16 (62,5%) пациентов за 6 месяцев с момента инициации терапии не зафиксировано ни одной атаки. Через 3 месяца от начала терапии контроль заболевания достигнут у всех пациентов: среднее значение показателей по опроснику АЕСТ увеличилось с 5,6 до 14,2 ($p < 0,001$). Среднее значение качества жизни по опроснику АЕ-QoL значительно улучшилось спустя 6 месяцев терапии: показатель снизился с 58 до 19 баллов ($p < 0,001$). За весь период наблюдения не зафиксировано ни одного серьёзного нежелательного явления, связанного с приёмом ланаделумаба.

Заключение. Результаты исследования показали, что благодаря терапии ланаделумабом удалось не только снизить количество атак наследственных ангиоотёков и повысить контроль над заболеванием, но и улучшить качество жизни пациентов; также был продемонстрирован высокий профиль безопасности препарата.

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

Как цитировать

Латышева Е.А., Манто И.А., Алешина Л.В., Бобрикова Е.Н., Викторова Е.А., Грачева Е.М., Дёмина Д.В., Фомина Д.С., Щербина А.Ю., Латышева Т.В. Предварительные результаты неинтервенционного одноцентрового исследования по оценке эффективности применения ланаделумаба в рутинной клинической практике в Российской Федерации // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 2. С. 164–176. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA5493>

Рукопись получена: 17.02.2023

Рукопись одобрена: 15.05.2023

Опубликована: 06.06.2023

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA5493>

Preliminary results of a non-interventional single-center study evaluating the efficacy of long-term use of lanadelumab in routine clinical practice in the Russian Federation

Elena A. Latysheva^{1, 2}, Irina A. Manto¹, Liubov V. Aleshina³, Elena N. Bobrikova⁴, Ekaterina A. Viktorova⁵, Elena M. Gracheva⁶, Darya V. Demina⁷, Daria S. Fomina^{4, 8}, Anna Yu. Shcherbina⁵, Tatiana V. Latysheva^{1, 9}

¹ National Research Center — Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation;

² The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation;

³ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation;

⁴ City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation;

⁵ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation;

⁶ Vologda region clinical hospital, Vologda, Russian Federation;

⁷ Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation;

⁸ The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

⁹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency is a rare disease caused by a deficiency and/or a decrease in the functional activity of the C1 inhibitor. The primary symptom of this condition is recurrent angioedema of various localizations. According to the modern concept of treatment, the therapy aims to stop emerging angioedema and prevent death as well as achieve complete control of the disease and a high quality of life. Lanadelumab is a modern medicine developed and used to prevent attacks in patients with hereditary angioedema aged ≥ 12 years.

AIM: A retrospective study (IISR-2021-200085) was conducted to evaluate the efficiency and safety of lanadelumab in real-life practice in Russia.

MATERIALS AND METHODS: In all, 16 patients with hereditary angioedema and C1 inhibitor deficiency were enrolled at the initiation of lanadelumab treatment. The patients were predominantly female (81%; 13/16). The average age of patients was 29.9 years; 19% (3/16) of the patients were adolescents. The effectiveness was evaluated by comparing the patient-reported attack rates. The following PROs for the adults only were assessed initially and during the treatment: angioedema activity score, angioedema control test (AECT), angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL), and hereditary angioedema activity score. The incidences of adverse events were evaluated.

RESULTS: Before lanadelumab, 69% (11/16) of the patients received alternative long-term prophylaxis, which was canceled after the start of lanadelumab treatment. The average number of attacks per month and treated attacks per month prelanadelumab were 10 and 4.7 per patient, respectively. After 6 months of treatment, these values were 0.26 and 0.09, respectively (10 patients were symptom free at 6 months after the initiation of the treatment). After 3 months of treatment, the mean AECT values improved from 5.6 to 14.2 ($p < 0.001$), and all patients showed adequate disease control. After 6 months of treatment, AE-QoL decreased from 58 to 19 ($p < 0.001$). No serious adverse events related to lanadelumab were observed.

CONCLUSION: Our study demonstrated that the composite effect of lanadelumab minimizes the attack rate and improves the quality of life in patients with hereditary angioedema. A good safety profile of lanadelumab is shown.

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

To cite this article

Latysheva EA, Manto IA, Aleshina LV, Bobrikova EN, Viktorova EA, Gracheva EM, Demina DV, Fomina DS, Shcherbina AY, Latysheva TV. Preliminary results of a non-interventional single-center study evaluating the efficacy of long-term use of lanadelumab in routine clinical practice in the Russian Federation. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(2):164–176. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA5493>

BACKGROUND

Hereditary angioedema (HAE) caused by C1-inhibitor deficiency is a rare disorder resulting from mutations in the SERPING1 gene, leading to reduced C1-inhibitor enzyme levels or activity [1–3]. The primary symptom of this condition is recurrent angioedema (AO) affecting the skin and mucous membranes, which often persists despite antihistamine and systemic corticosteroid treatments. The primary mediator of edema in HAE is bradykinin.

HAE attacks vary unpredictably in frequency, severity, and duration, imposing serious physical, social, and psychological burdens that negatively affect the daily life of patients, even during asymptomatic periods [1–3]. Airway edema and abdominal attacks are potentially fatal, with the latter causing extreme pain and necessitating unnecessary medical interventions.

HAE management revolves around three main principles: long-term prophylaxis, short-term prophylaxis, and acute attack management. Historically, there were no drugs indicated for HAE treatment. Approaches like attenuated androgens, fibrinolysis inhibitors, progestins, and fresh frozen plasma emerged in the mid-20th century. Later, pathogenetically-grounded medications were introduced, such as human C1-esterase inhibitor concentrate (administered intravenously) extracted from healthy donor plasma [4] and icatibant, a bradykinin receptor antagonist (administered subcutaneously) [5]. These advancements addressed acute attacks (icatibant and C1-esterase inhibitor) and short-term prophylaxis (human C1-esterase inhibitor). While on-demand therapy reduced mortality risk and hospitalizations, patients still grappled with fear of unpredictable attacks, intense pain, and significant limitations on social and daily activities.

The subsequent therapeutic advancement aimed to prevent edema development using a C1-esterase inhibitor. While successful in some cases, the inconvenience of the dosing regimen (intravenous administration 2–3 times weekly [6]), suboptimal symptom control for certain patients, and challenges in administering therapy without venous access prompted the search for improved long-term prophylaxis options.

In the past five years, three novel long-term prophylaxis drugs for Hereditary Angioedema (HAE) have gained global registration: subcutaneous self-administered C1-esterase inhibitor concentrate (Haegarda) [4], subcutaneous monoclonal antibodies targeting kallikrein lanadelumab (Takhzyro) [7], and oral plasma kallikrein inhibitor berotralstat [8]. Distinguished from previously used agents like androgens, fibrinolysis inhibitors, and progestins, these new drugs offer significantly improved efficacy and safety. Thus, they have become the first-line therapy for HAE patient management of patients as per WAO/EAACI (World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology) guidelines in 2021 [9].

This influx of new drugs has revolutionized the approach to HAE treatment. The focus has shifted from merely preventing patient mortality via drugs for acute attack management and

short-term prophylaxis, to achieving comprehensive symptom control and a quality of life comparable to that of the general population. Both lanadelumab and subcutaneous human C1-esterase inhibitors have been registered in Russia along with modern pathogenetic drugs for long-term prophylaxis for HAE patients. Both drugs are featured in the most recent federal clinical guidelines [10]. However, in routine practice, only lanadelumab is available, as a subcutaneous C1 inhibitor has not been imported into Russia.

Lanadelumab, a fully human monoclonal antibody administered subcutaneously, inhibits plasma kallikrein activity (IgG1/ κ -light chain). Its registered indication covers long-term HAE prophylaxis, excluding acute attack treatment. At the start of therapy, lanadelumab is prescribed at a dose of 300 mg every two weeks, with the possibility of extending to four-week intervals upon achieving symptom control (no attacks) [11–13].

According to the Board of Experts resolution [14] and the latest revision of the draft federal clinical guidelines for the management of patients with HAE (the planned date for the release of approved updates is 2023) [10], lanadelumab prescription is recommended for severe cases unresponsive to other long-term prophylaxis options or when contraindications exist. Lanadelumab is the first-line therapy in children aged above 12 and is preferred for young women aged 18 to 45 (except during pregnancy or breastfeeding due to lacking safety data).

Lanadelumab's effectiveness and safety were validated in the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III clinical trial HELP (Hereditary Angioedema Long-term Prophylaxis) including 125 patients, which is a fair number for an orphan disease [15]. Further, the open-label extended-phase study HELP OLE confirmed its long-term efficacy and safety [13]. Currently, ongoing analyses of lanadelumab's real-world efficacy and safety are in progress [16–19], although limited by the disease's rarity. However, no studies to date have examined its efficacy and safety in the Russian population.

Several practical aspects of lanadelumab usage remain unaddressed, including:

- 1) transitioning patients already on long-term prophylaxis to lanadelumab;
- 2) adjusting short-term prophylaxis for patients with full symptom control on lanadelumab;
- 3) prolonging intervals between lanadelumab injections post-symptom control;
- 4) determining the maximum interval duration;
- 5) evaluating the therapy's duration of effect after discontinuation.

Given these gaps, a two-year non-interventional retrospective/prospective study focusing on lanadelumab's long-term effectiveness in routine clinical practice in Russia is of paramount importance.

Our study aims to assess both the efficacy and safety of the long-term use of lanadelumab in real-world clinical practice in the Russian Federation.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

This study adopts a non-interventional, retro-prospective approach and is conducted at a single center. It involves patients with C1 inhibitor-deficient HAE who started lanadelumab treatment according to current usage guidelines [3]. The plan aimed to follow up 30 patients for 24 months. The study includes interim findings derived from six months of data analysis for 16 patients.

Eligibility Criteria

To be included, participants need to be aged ≥12 and willingly provide signed and dated written informed consent for study participation, either personally or via a legal representative. Their use of lanadelumab should align with the drug’s current guidelines, and the decision to use lanadelumab should have been made before any involvement in the study. Additionally, data on HAE attacks from the prior six months are required for inclusion.

For retrospective inclusion, the mentioned criteria are supplemented with the availability of data on the assessed indicators, adverse events, and medical interventions since starting lanadelumab treatment.

Participants are excluded if they fail to provide signed and dated written informed consent, have contraindications to lanadelumab treatment according to the current drug guidelines, are pregnant or breastfeeding, or are currently participating or planning to participate in other interventional studies.

Terms and Conditions

This study is conducted on the basis of the NRC “Institute of Immunology” FMBA of Russia Clinic in Moscow. This clinic is a certified reference center within the ACARE international network catering to patients with AO.

Given the vast expanse of the Russian Federation and the resultant remote patient locations, the study is carried out with the support of experts experienced in HAE patient management from other centers. These include Moscow Center of Allergy and Immunology of City Clinical Hospital № 52, the Moscow Ministry of Health (Moscow Reference Center for Assistance to Patients with AO of the

ACARE International Network), Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev of the Ministry of Health of Russia, Healthcare institution of the Vologda region “Vologda Regional Clinical Hospital,” and FSBSI “Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology.”

Data Sources

Retrospective data are sourced from ambulatory patient records, while prospective data collection takes place during follow-up visits in adherence to the study protocol. All information is entered into individual registration cards.

Study Duration

The study started in December 2021 and is currently ongoing. Patient follow-up is designed to last for 24 months. Follow-up assessment points are set at 3 months, 6 months, 12 months, and 24 months (except in cases of early termination of participation in the study). This article presents data on the first 16 patients who were followed up over six months.

Description of Medical Intervention

This non-interventional study included patients who were prescribed lanadelumab as a part of standard clinical practice. The first 16 patients, meeting the inclusion criteria, were enrolled in December 2021. At this point, all patients were already undergoing lanadelumab therapy and detailed medical records were maintained for each of them, allowing for the use of retrospective data.

The efficacy and safety were assessed using questionnaires filled out at control points. These surveys encompass various aspects including attack frequency, usage of AO management medications, adverse events, and medical interventions were recorded. PRO (patient-reported outcome) tools are used as additional metrics (Table 1).

- **AE-QoL Questionnaire:** Assessing the quality of life in patients with AO over four weeks, it comprises 17 questions, each with five response options (scoring from 0 to 4 points). The total score is converted to a hundred-point scale, ranging from 0 to 100 (higher scores indicate greater disease burden) [10].

Table 1. Comparative characteristics of scales and questionnaires used to assess the severity of hereditary angioedema [10]

Characteristic	AAS28	HAE-AS	AECT	AE-QoL
Title	Angioedema activity score 28	HAE activity score	Angioedema control test	Angioedema quality of life
Estimated period	4 weeks	6 months	4 weeks / 3 months	4 weeks
Filling method	Prospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective
Subject of evaluation	AO frequency and duration	AO frequency and duration	Disease control	Impact on quality of life

Note: HAE: hereditary angioedema; AO: angioedema.

- **AAS28 (Angioedema Activity Score 28):** A daily questionnaire where patients record AO presence or absence within the last 24 hours. For recurring AO, five supplementary questions are answered, each graded from 0 to 3 points. The daily score ranges from 0 to 15 points, with a 4-week summary (AAS28) aiding in gauging disease activity [10].
- **HAE-AS (HAE Activity Score):** Designed for retrospective disease assessment, it spans six months. The questionnaire comprises 12 questions, with each response corresponding to a point value. Scores can range from 0 to 30 points, reflecting disease activity [10].
- **AECT Questionnaire (Angioedema Control Test):** Consisting of four questions, each with five response options (scoring from 0 to 4 points), the maximum score is 16 points. A control threshold of 10 exists; a score ≥ 10 is deemed good control, while < 10 is considered inadequate [10].

The Primary Outcome of the Study

The study group underwent a clinical assessment, evaluating the disease activity before and during therapy. An algorithm for extending the intervals between administrations of the study drug was developed, alongside documentation of medical interventions during therapy and adverse events. Additionally, the possibility of patient self-injection was evaluated.

Subgroup Analysis

No subgroup analysis was conducted as a part of this study.

Outcome Registration Methods

We analyzed patient medical records covering the six months before lanadelumab therapy initiation and the period post-therapy initiation. All studied parameters were recorded in individual registration cards.

Ethical Review

Approval for the study was granted by the local ethics committee of the NRC "Institute of Immunology" FMBA, Protocol No. 12 dated June 12, 2021.

Statistical Analysis

Descriptive and comparative statistical analyses of the data were performed using software for statistical data processing, such as IBM SPSS Statistics (USA), RStudio (USA), and MS Excel (USA). The findings were presented in the form of summary tables and graphs. Comparative analysis of quantitative data was performed using the Wilcoxon rank test, with statistical significance set at $p < 0.05$. Given the rarity of HAE and the limited presence of HAE patients in the general population, the sample size could not be pre-calculated.

RESULTS

Participants of the Study

Sixteen patients were included in the study, comprising 13 (81%) female patients and 3 (19%) male patients. The average age of patients at the start of therapy was 29.9 years, ranging from a minimum of 13 years to a maximum of 47 years. Among the participants, 13 (81%) were adults and 3 (19%) were adolescents aged between 12 and 17 years. All included patients were diagnosed with HAE type I characterized by C1 inhibitor deficiency. A detailed breakdown of the patient cohort is presented in Table 2.

Main Results of the Study

In the lead-up to the study, all enrolled patients were previously on various long-term prophylaxis regimens. These included tranexamic acid as the sole prophylactic treatment for three patients, while nine individuals received two different drugs for long-term prophylaxis. Additionally, three patients were using three distinct long-term prophylaxis drugs, and one patient was managing their condition with four different long-term prophylaxis medications. Before lanadelumab therapy initiation, 11 (69%) patients received long-term prophylaxis with one of the previously mentioned drugs. Detailed specifics are presented in Table 3.

Transition from Initial Treatment

All enrolled patients discontinued their previous treatment upon initiating lanadelumab. For most patients, this shift was driven by the ineffectiveness of their initial treatment. In 4 patients, the transition occurred immediately upon lanadelumab initiation, and only one patient experienced AO on the fourth day, which was alleviated using icatibant. In $\frac{3}{4}$ of the patient, the instantaneous transition to lanadelumab did not cause AO.

Patient Self-Injection Ability

The ability of patients to self-inject was analyzed. During the first administration of lanadelumab, 8 (50%) patients, including one adolescent, were trained in self-administration. They were able to independently carry out the injections following instructions and continued doing so at home for six months. Patients ensured proper transportation (three transportations by plane, three transportations by car, and two transportations by train), adhering to recommended storage conditions during transit (transportation of the drug should be carried out via cold chain).

Maintenance of Drug and Regimen Adherence

There were no instances of drug loss among the patients. Only one deviation from the prescribed administration regimen was noted, where a patient forgot about the scheduled date. Among the remaining 8 patients, the drug was received at the clinic due to regulations that prohibit direct distribution to the patient in certain cities.

Table 2. Data about patients enrolled in the study

Patient	Center	Age*, years	Sex	Type	Height, sm	Weight, kg	BMI, kg/m ²
01	Moscow	42	f	I	1.65	73	26.81
02	Moscow	22	f	I	1.75	65	21.22
03	Novosibirsk region	47	f	I	1.59	76.5	30.26
04	Khabarovsk region	17	m	I	1.73	62	20.72
05	Moscow region	44	f	I	1.63	93	35.00
06	Tver region	30	f	I	1.64	83	30.86
07	Saratov region	13	f	I	1.64	49	18.22
08	Saratov region	37	m	I	1.81	85	25.95
09	Tambov region	22	f	I	1.68	84	29.76
10	Kaliningrad region	19	f	I	1.68	53	18.78
11	Moscow region	38	f	I	1.73	62	20.72
12	Krasnodar region	14	f	I	1.68	50	17.72
13	Vologda region	47	f	I	1.74	87	28.74
14	Novosibirsk region	29	f	I	1.61	53	20.45
15	Stavropol region	23	f	I	1.65	57	20.94
16	Moscow	34	m	I	1.83	90	26.87

Note: * Age at the time of therapy initiation. BMI: body mass index.

Table 3. Analysis of baseline and prior long-term prophylaxis in patients prior to initiation of lanadelumab therapy

Patient	The effect of long-term prophylaxis					
	Initial		Previous			
	The drug at the time of inclusion into the study	Cancellation of therapy after the initiation of lanadelumab	Tranexamic acid	Danazol	Progestins	Human C1-esterase inhibitor
01	None	n/a	None	None	Insufficient	Insufficient
02	Human C1-esterase inhibitor 1000 IU 2 times a week	Immediately	None	None	-	Insufficient
03	Danazol 200 mg per day	Immediately	None	Insufficient	-	Insufficient
04	Human C1-esterase inhibitor 1000 IU 2 times a week	Immediately	None	-	-	Insufficient
05	Danazol 200 mg per day	Gradually	None	Insufficient	-	-
06	None	n/a	None	-	Insufficient	-
07	Tranexamic acid 1500 mg 3 times a day	Immediately	Insufficient	-	-	-
08	Danazol 200 mg per day	Gradually	Insufficient	Insufficient	-	-
09	None	n/a	None	-	None	-
10	Human C1-esterase inhibitor 1000 IU once a week	Gradually	None	-	-	Insufficient
11	Tranexamic acid 2250 mg per day	Gradually	Insufficient	-	None	-
12	Tranexamic acid 2000 mg per day	Gradually	Insufficient	-	-	-
13	Tranexamic acid 1500 mg per day	Gradually	Insufficient	-	-	-
14	None	n/a	None	-	None	-
15	None	n/a	None	-	None	-
16	Human C1-esterase inhibitor	Gradually	None	None	-	None

Note: n/a: not applicable; dashes indicate that the patient has never received this therapy.

Three patients experienced protocol deviations due to external factors: (1) the first patient could not visit the clinic due to an exacerbation of a concurrent disease (gout), (2) the second patient missed treatment due to the clinic's work schedule on public holidays, and (3) the third patient could not adhere due to personal work commitments.

All study patients were initially prescribed a lanadelumab regimen of 300 mg once every 14 days, irrespective of immediate effects. One patient could not receive an injection due to clinic closure on public holidays. Efforts were made to extend injection intervals upon achieving disease control. Given the study's real-world clinical context and the absence of specific guidelines for interval extension in the drug's instructions, the protocol for altering administration was tailored. Among eight patients, the interval between injections was instantly extended by seven days.

Current Regimen Adherence

As of the six-month mark (post-therapy initiation), 5 (31.25%) patients continue to receive treatment once every 14 days. The remaining 11 (68.75%) successfully extended the interval between administrations from 17 to 36 days.

Attack Frequency and Treatment Need

Before lanadelumab therapy, the average monthly attack frequency per patient was 10 (with a minimum of 1 and a maximum of 17). The need for AO management drugs averaged 4.7 per patient per month (with a minimum of 1 and a maximum of 8). After 6 months of therapy, the average attack frequency dropped significantly to 0.26 per month per patient (with a minimum of 0 and a maximum of 0.83), and the need for AO management drugs diminished to 0.09 per patient per month (with a minimal of 0 and a maximal of 0.33). Statistically, these reductions were significant ($p < 0.001$). Ten patients remained entirely free of HAE attacks within six months after the initiation of therapy.

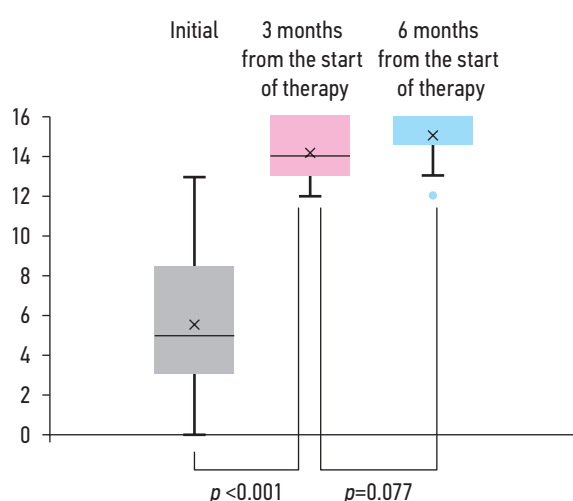


Fig. 1. Assessment of disease control with AECT before and during therapy with lanadelumab ($n=13$).

Patient-Reported Outcome (PRO) Values

Among patients aged >18 years ($n = 13$), PRO values were assessed before therapy initiation and three months and six months after initiation. The mean HAE-AS score after six months from therapy initiation decreased from 16.2 points (with a minimum of 5 points and a maximum of 23 points) to 2.3 points (with a minimum of 0 points and a maximum of 6 points). ($p < 0.001$), signifying substantial improvement. The mean AECT score also saw positive changes, increasing from 5.6 points before therapy initiation (with a minimum of 0 points and a maximum of 13 points) to 14.2 points after 3 months ($p < 0.001$) and stabilizing at 15.1 points after 6 months ($p = 0.077$). This reflects good disease control in all 13 patients at both assessment points. Notably, 7 out of 13 adult patients achieved complete control over disease activity (16 out of 16 possible points) after six months of therapy (Fig. 1).

Improvement in Quality of Life

The study demonstrated a significant enhancement in quality of life based on the AE-QoL questionnaire. After 6 months from therapy initiation, the mean score decreased from 68 points (with a minimum of 17 points and a maximum of 82 points) to 19 points (with a minimum of 1 point and a maximum of 54 points) ($p < 0.001$) (Fig. 2).

Impact of Medical, Dental, and Cosmetic Interventions

Over the course of 6 months from therapy initiation, 7 (43%) patients underwent various medical, dental, and cosmetic interventions, all of which could potentially trigger HAE. This accounted for a total of 21 interventions across these 7 patients. Notably, no instances of AO were reported following these interventions. It is worth noting that

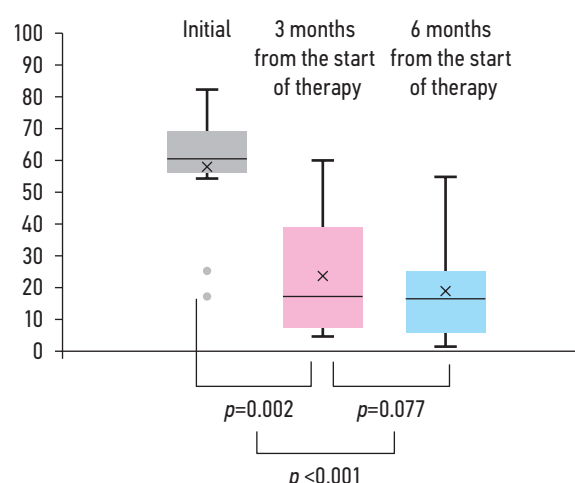


Fig. 2. AE-QoL value before and during therapy with lanadelumab.

short-term prophylaxis using human C1-esterase inhibitor 1000 IU intravenously was administered only to 1 patient. Further details are presented in Table 4.

Adverse Events

Throughout the study, 4 adverse events were registered. Among these, 3 were considered to be probably drug-related, although all of them were classified as mild and aligned with descriptions outlined in the instructions for use. Additionally, one patient had a serious adverse event that was not attributed to the treatment. Notably, none of the reported adverse events led to therapy discontinuation. More details are presented in Table 5.

DISCUSSION

Summary of Main Study Results

The study confirmed the efficacy of lanadelumab for long-term prophylaxis in C1-inhibitor-deficient HAE patients. A marked reduction in attack frequency decreased need for acute attack therapy, and improved patient quality of life were demonstrated. Furthermore, the safety of lanadelumab treatment was confirmed by the absence of serious adverse events associated with its usage.

Discussion of Main Study Results

The efficacy and safety of lanadelumab had previously been validated in a double-blind, randomized trial, wherein the optimal dosing regimen was determined as 300 mg subcutaneously once every 14 days [11].

While double-blind trials provide rigorous evaluation, real-world evidence contributes a practical dimension.

Countries such as Canada, Germany, and France have already shared their experiences with lanadelumab in actual clinical settings [18, 20]. Our study fills a notable gap by examining the usage of lanadelumab within a Russian cohort for the first time in literature.

The preponderance of female patients (81%) in the study is significant. This shift in gender ratio may be attributed to the historical usage of danazol, particularly better tolerated by males [21]. In females, the use of danazol is associated with a high risk of developing adverse events. Therefore, in patients with HAE, even with a severe course of the disease, danazol was administered with caution [9].

The study cohort exclusively consisted of patients with type I HAE, a choice influenced by the relative rarity of type II HAE occurrences. Notably, type II HAE was not employed as an exclusion criterion in the study.

A significant observation arises from the study's analysis of previous long-term prophylactic treatments. The consistent reduction in attack frequency and enhancement in disease control for all patients underscores a crucial finding: the ineffectiveness of prior prophylactic options is not indicative of potential lanadelumab failure. This insight holds valuable implications for clinical decision-making and therapeutic strategies.

Transitioning from prior long-term prophylactic treatments to lanadelumab presents its own set of challenges and has no solution to date. A case example in our study involving a patient on tranexamic acid therapy who experienced uterine bleeding upon discontinuation highlights the complexity of this transition. Therefore, further data collection and analysis on the discontinuation of tranexamic acid, including optimal discontinuation timing, gradual dose reduction, and assessment of adverse events, is required.

Table 4. Medical, dental and cosmetologic interventions performed during 6 months during lanadelumab therapy

Type of intervention	Number of interventions	Before short-term prophylaxis therapy	Angioedema
Dental procedures	16	0	0
Esophagogastroduodenoscopy	3	1	0
Cosmetic (facial cleansing, permanent make-up)	2	0	0

Table 5. Reported adverse events

Adverse events after lanadelumab administration	Patient	Severity	Association with the drug	Outcome	Note
Small papular rash appearing the day following the injection	07	Mild	Probably related	Continues and reappears	-
Hyperemia at the injection site	15	Mild	Probably related	Reappears	-
Uterine bleeding	22	Severe (hospitalization)	Not related	Hospitalization	Probably due to tranexam discontinuation
Headache on the day of injection	02	Mild	Probably related	Reappears	-

To address the dilemma of discontinuation, the SHAERPA study has been initiated. This is to collect data and formulate guidelines for discontinuing attenuated androgen treatments, like danazol, in HAE patients. Notably, Fain et al.'s subgroup study [18] corroborated the finding that previous long-term prophylactic interventions do not affect the efficacy of lanadelumab.

Lanadelumab is designed for self-administration according to the provided guidelines. In this study, patients who were eligible based on regional drug supply regulations were trained in the technique of self-preparing and self-administering lanadelumab. All participants successfully executed the procedure on their initial attempt and consistently managed subsequent administrations. Importantly, no instances of drug loss during transportation were reported.

Remarkably, the study demonstrates the advantages of self-administration. There was only one deviation (1 out of 8) from the prescribed administration schedule (the patient missed the day of injection) among administering the treatment at home. Conversely, a larger number of deviations (3 out of 8) were documented among the injection in a medical setting. Thus, this variance signifies that self-administration aligns with a lower frequency of protocol deviations.

However, while self-administration displays clear benefits, the shift towards a more flexible treatment regimen necessitates implementing dynamic monitoring systems. Such systems should assess disease activity and the patient's quality of life, enabling treatment adjustments. Conversely, administering the drug in a medical setting introduces potential disruptions stemming from factors like appointment scheduling, which can disrupt the prescribed regimen. Such external factors may compromise the consistency of vital therapy.

Initially, the recommended administration schedule for lanadelumab is 300 mg every 14 days. However, the product instructions indicate the potential to extend this interval up to 28 days. Remarkably, real clinical practice studies have even shown the feasibility of extending the interval up to 1 month and even 90 days [18].

Despite these findings, a standardized scheme for extending intervals between lanadelumab injections remains absent. A study by Howevortgeriet et al. [20] outlines their approach: the first three injections are performed at 14-day intervals, and subsequently, assuming complete remission, the intervals are extended for three days with each subsequent injection.

A personalized administration schedule was developed to ensure the effectiveness of each patient's therapy. We introduced interval extension after the initial six injections. This approach was underpinned by the equilibrium concentration of the active substance being attained by the 70th day (except for the previously mentioned cases of deviation from the recommended administration protocol). Accordingly, intervals were extended by 7 days (in the case of complete remission), and then by another 7 days, ultimately reaching a maximum of 28 days. Currently, ongoing efforts

are directed at refining this personalized approach, and the results will be reported in future publications.

The most important objective of our study centered on assessing the effectiveness of lanadelumab as a long-term prophylactic treatment. In congruence with prior research endeavors, we were able to demonstrate the high efficacy of lanadelumab. This remarkable efficacy was registered after only three months from the start of therapy and persisted for the next three months until the next visit.

Notably, our study unveiled a significant reduction in the frequency of AO, with 10 patients even attaining complete remission. This achievement bears substantial long-term advantages despite the high cost of the drug. The advantages lie in the fact that these patients did not need the drugs to stop acute attacks, did not miss work and school due to their temporary disability, did not visit medical institutions, and did not require hospitalization. We speculate that the heightened disease control achieved through lanadelumab therapy might subsequently minimize the costs of short-term prophylaxis, and more crucially, ensure the safety of emergency invasive procedures, which could otherwise carry a risk of fatal consequences in the absence of necessary prophylactic measures. However, the comprehensive validation of these observations necessitates further clarification.

Our study reveals a statistically significant improvement in the level of control over disease symptoms after three months of initiating lanadelumab therapy as indicated by the AECT scores (Fig. 1). Importantly, this heightened control remained consistent between the 3rd and 6th months of therapy, suggesting that lanadelumab rapidly establishes disease management and sustains this level of control over time. Notably, the patients' quality of life exhibited a more profound improvement by the 6th month of therapy (Fig. 2). This outcome can be attributed to the fact that the patients' quality of life is affected not only by the direct influence of AO but also the anticipation of such attacks, as documented in patients' diaries.

In line with prior studies, our investigation affirms that lanadelumab maintains a high safety profile [11, 13]. The recorded adverse events align with those specified in the instructions and have been classified as mild. Importantly, these events do not hinder the patients' ability to self-administer therapy, a significant aspect of maintaining treatment adherence and patient autonomy.

Study Limitations

Considering that HAE is an orphan disease, a preliminary sample size calculation was not feasible due to the scarcity of cases. Consequently, the study enrolled all eligible patients with HAE and C1 inhibitor deficiency who met the inclusion criteria. This approach does pose a constraint on the study's ability to offer a truly representative sample, which limits the ability to extrapolate the results and their interpretation to the general population of patients with similar conditions beyond the study cohort.

CONCLUSION

In conclusion, the current guidelines for the treatment of HAE define the goals of treatment: as achieving complete absence of attacks, complete disease control, and maintaining patients' quality of life. With its convenient administration and excellent safety profile, lanadelumab approved globally in 2017 and in Russia in 2021, has demonstrated its potential to fully realize these objectives.

Our study is the first to investigate lanadelumab in routine clinical practice in Russia. This article presents the intermediate results gathered from monitoring 16 patients over a six-month therapy period. These results reaffirm the previously established efficacy and safety of lanadelumab while shedding light on methods to extend drug administration intervals, interventions performed during therapy, and the possibility of self-administration at

home. We are actively continuing data collection, having enrolled 30 patients to date.

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The authors declare 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.A. Manto, E.A. Latysheva, T.V. Latysheva, A.Yu. Shcherbina — study concept and design; I.A. Manto, E.A. Latysheva, E.N. Bobrikova, D.S. Fomina, E.A. Viktorova, E.M. Gracheva, L.V. Aleshina, D.V. Demina — data collection; I.A. Manto — data processing, statistical analysis; I.A. Manto, E.A. Latysheva — writing the text; E.A. Latysheva, T.V. Latysheva — editing.

REFERENCES

1. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of bradykinin-mediated angioedema: A systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):73. doi: 10.1186/s13023-018-0815-5
2. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014;69(5):602–616. doi: 10.1111/all.12380
3. Bliznec EA, Viktorova EA, Vishneva EA, et al. Hereditary angioedema. Clinical guidelines. *Russian Journal of Allergy.* 2021; 18(2):77–114. (In Russ).
4. Li HH, Mycroft S, Christiansen S, et al. Subcutaneous C1-esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks: Safety findings from the COMPACT trial. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(5):365–370. doi: 10.2500/aap.2018.39.4164
5. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: The FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107(6):529–537. doi: 10.1016/j.anai.2011.08.015
6. Craig T, Shapiro R, Vegh A, et al. Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema. *Allergy Rhinol (Providence).* 2017;8(1):13–19. doi: 10.2500/ar.2017.8.0192
7. Syed YY. Lanadelumab: First Global Approval. *Drugs.* 2018; 78(15):1633–1637. doi: 10.1007/s40265-018-0987-2
8. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Grivcheva-Panovska V, et al. Oral plasma kallikrein inhibitor for prophylaxis in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2018;379(4):352–362. doi: 10.1056/NEJMoa1716995
9. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema: The 2021 revision and update. *Allergy.* 2022;77(7):1961–1990. doi: 10.1111/all.15214
10. Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists (RAAKI). Official website [Internet]. Draft clinical recommendations. Hereditary angioedema. 2022. (In Russ). Available from: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/102.html. Accessed: 15.03.2023.
11. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks. *JAMA.* 2018;320(20):2108–2121. doi: 10.1001/jama.2018.16773
12. Riedl MA, Bernstein JA, Craig T, et al. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: Design of the HELP study extension. *Clin Transl Allergy.* 2017;7(7):36. doi: 10.1186/s13601-017-0172-9
13. Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. *Allergy.* 2022;77(3):979–990. doi: 10.1111/all.15011
14. Bodnya OS, Demina DV, Kuz'menko NB, et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema in Russia: Resolution of the expert Council. *Russian Journal of Allergy.* 2021;18(3):126–130. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1485
15. Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA, et al. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy.* 2020;75(11):2879–2887. doi: 10.1111/all.14416
16. Dorr AD, Chopra C, Coulter TI, et al. Lanadelumab for the prevention of hereditary angioedema attacks: A real-world UK audit. *Allergy.* 2023;78(5):1369–1371. doi: 10.1111/all.15620
17. Martinez-Saguer I, Knop J, Flemming A, et al. Real World treatment patterns of hereditary angioedema with lanadelumab in Germany: A prescription data analysis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022;20(8):1127–1129. doi: 10.1111/ddg.14785
18. Fain O, Du-Thanh A, Gobert D, et al. Long-term prophylaxis with lanadelumab for HAE: Authorization for temporary use in France. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022;18(1):30. doi: 10.1186/s13223-022-00664-4
19. Iaboni A, Kanani A, Lacuesta G, et al. Impact of lanadelumab in hereditary angioedema: A case series of 12 patients in Canada. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):78. doi: 10.1186/s13223-021-00579-6
20. Buttgerit T, Vera C, Weller K, et al. Lanadelumab efficacy, safety, and injection interval extension in HAE: A real-life study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(10):3744–3751. doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.072
21. Maurer M, Magerl M. Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen derivatives: A critical appraisal and potential alternatives. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(2):99–107. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07546.x

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aygören-Pürsün E., Magerl M., Maetzel A., Maurer M. Epidemiology of bradykinin-mediated angioedema: A systematic investigation of epidemiological studies // *Orphanet J Rare Dis*. 2018. Vol. 13, N 1. P. 73. doi: 10.1186/s13023-018-0815-5
2. Cicardi M., Aberer W., Banerji A., et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group // *Allergy*. 2014. Vol. 69, N 5. P. 602–616. doi: 10.1111/all.12380
3. Блинец Е.А., Викторова Е.А., Вишнева Е.А., и др. Наследственный ангиоотёк. Клинические рекомендации // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18, № 2. С. 77–114.
4. Li H.H., Mycroft S., Christiansen S., et al. Subcutaneous C1-esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks: Safety findings from the COMPACT trial // *Allergy Asthma Proc*. 2018. Vol. 39, N 5. P. 365–370. doi: 10.2500/aap.2018.39.4164
5. Lumry W.R., Li H.H., Levy J.R., et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: The FAST-3 trial // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011. Vol. 107, N 6. P. 529–537. doi: 10.1016/j.anai.2011.08.015
6. Craig T., Shapiro R., Vegh A., et al. Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema // *Allergy Rhinol (Providence)*. 2017. Vol. 8, N 1. P. 13–19. doi: 10.2500/ar.2017.8.0192
7. Syed Y.Y. Lanadelumab: First Global Approval // *Drugs*. 2018. Vol. 78, N 15. P. 1633–1637. doi: 10.1007/s40265-018-0987-2
8. Aygören-Pürsün E., Bygum A., Grivcheva-Panovska V., et al. Oral plasma kallikrein inhibitor for prophylaxis in hereditary angioedema // *N Engl J Med*. 2018. Vol. 379, N 4. P. 352–362. doi: 10.1056/NEJMoa1716995
9. Maurer M., Magerl M., Betschel S., et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema: The 2021 revision and update // *Allergy*. 2022. Vol. 744, N 7. P. 1961–1990. doi: 10.1111/all.15214
10. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). Официальный сайт [интернет]. Проект клинических рекомендаций. Наследственный ангионевротический отёк. 2022. Режим доступа: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/102.html. Дата обращения: 15.03.2023.
11. Banerji A., Riedl M.A., Bernstein J.A., et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks // *JAMA*. 2018. Vol. 320, N 20. P. 2108–2121. doi: 10.1001/jama.2018.16773
12. Riedl M.A., Bernstein J.A., Craig T., et al. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: Design of the HELP study extension // *Clin Transl Allergy*. 2017. N 7. P. 36. doi: 10.1186/s13601-017-0172-9
13. Banerji A., Bernstein J.A., Johnston D.T., et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study // *Allergy*. 2021. Vol. 77, N 3. P. 979–990. doi: 10.1111/all.15011
14. Бодня О.С., Демина Д.В., Кузьменко Н.Б., и др. Долгосрочная профилактика наследственного ангиоотёка в России: Резолюция Совета экспертов // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18, № 3. С. 126–130.
15. Riedl M.A., Maurer M., Bernstein J.A., et al. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 11. P. 2879–2887. doi: 10.1111/all.14416
16. Dorr A.D., Chopra C., Coulter T.I., et al. Lanadelumab for the prevention of hereditary angioedema attacks: A real-world UK audit // *Allergy*. 2023. Vol. 78, N 5. P. 1369–1371. doi: 10.1111/all.15620
17. Martinez-Saguer I., Knop J., Flemming A., et al. Real World treatment patterns of hereditary angioedema with lanadelumab in Germany: A prescription data analysis // *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022. Vol. 20, N 8. P. 1127–1129. doi: 10.1111/ddg.14785
18. Fain O., Du-Thanh A., Gobert D., et al. Long-term prophylaxis with lanadelumab for HAE: Authorization for temporary use in France // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022. Vol. 18, N 1. P. 30. doi: 10.1186/s13223-022-00664-4
19. Iaboni A., Kanani A., Lacuesta G., et al. Impact of lanadelumab in hereditary angioedema: A case series of 12 patients in Canada // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021. Vol. 17, N 1. P. 78. doi: 10.1186/s13223-021-00579-6
20. Buttgeriet T., Vera C., Weller K., et al. Lanadelumab efficacy, safety, and injection interval extension in HAE: A real-life study // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021. Vol. 9, N 10. P. 3744–3751. doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.072
21. Maurer M., Magerl M. Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen derivatives: A critical appraisal and potential alternatives // *J Dtsch. Dermatol Ges*. 2011. Vol. 9, N 2. P. 99–107. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07546.x

AUTHORS' INFO

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

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

Liubov V. Aleshina, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3281-7379>;
eLibrary SPIN: 7650-6647; e-mail: Lubov-sk@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

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

Латышева Елена Александровна, д-р мед. наук,
вед. науч. сотр.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;
eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: elalat@mail.ru

Алешина Любовь Валерьевна, канд. мед. наук;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3281-7379>;
eLibrary SPIN: 7650-6647; e-mail: Lubov-sk@mail.ru

Elena N. Bobrikova;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6534-5902>;
eLibrary SPIN: 5806-7260; e-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru

Ekaterina A. Viktorova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2427-1417>;
e-mail: vikat.10@mail.ru

Elena M. Gracheva;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0746-4794>;
e-mail: grachevaem11@gmail.com

Darya V. Demina, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0342-5368>;
eLibrary SPIN: 4793-0879; e-mail: immunology@mail.ru

Daria S. Fomina, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>;
eLibrary SPIN: 3023-4538; e-mail: daria.s.fomina@gmail.com

Anna Yu. Shcherbina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>;
eLibrary SPIN: 6759-0031; e-mail: shcher26@hotmail.com

Tatiana V. Latysheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>;
eLibrary SPIN: 8929-7644; e-mail: tvlat@mail.ru

Бобрикова Елена Николаевна;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6534-5902>;
eLibrary SPIN: 5806-7260; e-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru

Викторова Екатерина Андреевна, канд. мед. наук;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2427-1417>;
e-mail: vikat.10@mail.ru

Грачёва Елена Михайловна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0746-4794>;
e-mail: grachevaem11@gmail.com

Демина Дарья Владимировна, канд. мед. наук;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0342-5368>;
eLibrary SPIN: 4793-0879; e-mail: immunology@mail.ru

Фомина Дарья Сергеевна, канд. мед. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>;
eLibrary SPIN: 3023-4538; e-mail: daria.s.fomina@gmail.com

Щербина Анна Юрьевна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>;
eLibrary SPIN: 6759-0031; e-mail: shcher26@hotmail.com

Латышева Татьяна Васильевна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>;
eLibrary SPIN: 8929-7644; e-mail: tvlat@mail.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA8732>

Организация медицинской помощи больным наследственным ангиоотёком и опыт лечения пациентов ланаделумабом в Свердловской области

Г.А. Быкова^{1,3}, Е.К. Бельтюков¹, В.В. Наумова¹, М.Л. Каракина²¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация² Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Российская Федерация³ Свердловская областная больница № 2, Екатеринбург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Наследственный ангиоотёк — редкое аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся отёком кожи и слизистых оболочек, в том числе жизнеугрожающей локализации, в патогенезе которого ключевое значение имеют дефицит C1-ингибитора эстеразы, плазменный калликреин и брадикинин. Основная цель терапии — достижение полного контроля над симптомами заболевания и улучшение качества жизни пациента. В России первым доступным специализированным препаратом для долгосрочной профилактики является ланаделумаб, блокирующий плазменный калликреин.

Цель — показать принципы организации медицинской помощи больным наследственным ангиоотёком в Свердловской области и определить эффективность применения ланаделумаба в реальной клинической практике у пациентов с наследственным ангиоотёком.

Материалы и методы. Нами проведено одноцентровое проспективное неинтервенционное исследование. В Свердловской области в Центре орфанных заболеваний на базе ГАУЗ СО СОКБ № 1 наблюдаются 22 больных наследственным ангиоотёком, включённых в регистр первичных иммунодефицитов. Проведён анализ терапии пациентов. Исследование эффективности ланаделумаба проводилось у 5 пациентов, получавших препарат не менее 4 месяцев. Для оценки эффективности таргетной терапии применялись валидизированные опросники AAS, AECT, AE-QoL.

Результаты. Реализуется образовательная программа для практических врачей по вопросам диагностики и лечения ангиоотёков; внедрён алгоритм диагностики ангиоотёков, что повысило выявляемость больных наследственным ангиоотёком: за последние 3,5 года число таких пациентов возросло вдвое (с 11 во второй половине 2019 года до 22 пациентов в 2023 году). Организована школа для обучения пациентов. С декабря 2021 года в клиническую практику внедрён ланаделумаб. Все включённые в исследование эффективности ланаделумаба пациенты — лица женского пола. По шкале AAS28 у больных до начала лечения наблюдалась высокая активность заболевания; на фоне терапии отмечалось значительное — примерно в 10 раз — снижение активности заболевания. Положительный эффект наблюдался уже после первого месяца лечения ланаделумабом, а после 4 месяцев терапии активность наследственного ангиоотёка снизилась до нуля. Средний балл по шкале AECT составлял $5,40 \pm 2,41$, что свидетельствовало о неконтролируемом течении заболевания, но к 4-му месяцу терапии был достигнут контроль — $13,60 \pm 2,61$ балла. Качество жизни по шкале AE-QoL статистически значимо улучшилось с 81 до 38% к 4-му месяцу терапии ($p=0,050$).

Заключение. Действующая в Свердловской области система организации медицинской помощи больным наследственным ангиоотёком позволяет улучшить выявляемость патологии и своевременно обеспечивать пациентов специальной фармакотерапией. В условиях реальной клинической практики ланаделумаб значимо снижает активность наследственного ангиоотёка, позволяет достичь контролируемого течения и высокого качества жизни.

Ключевые слова: наследственный ангиоотёк; HAO; ланаделумаб.

Как цитировать

Быкова Г.А., Бельтюков Е.К., Наумова В.В., Каракина М.Л. Организация медицинской помощи больным наследственным ангиоотёком и опыт лечения пациентов ланаделумабом в Свердловской области // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 2. С. 177–186. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA8732>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA8732>

Organization of medical care for patients with hereditary angioedema and experience in treating patients with lanadelumab in the Sverdlovsk region

Galina A. Bykova^{1,3}, Evgeny K. Beltyukov¹, Veronika V. Naumova¹, Marina L. Karakina²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

² Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russian Federation

³ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 2, Ekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Hereditary angioedema is a rare autosomal dominant disease that can cause edema of skin and mucous membranes, including life-threatening localization, in pathogenesis of which plasma kallikrein is also important. The main therapy aim is to achieve complete control over symptoms and improve quality of life. In Russia, the first available specialized drug for long-term prophylaxis is lanadelumab blocking plasma kallikrein.

AIM: The aim is to show principles of medical care for patients with hereditary angioedema in Sverdlovsk region and to determine lanadelumab efficacy in patients with hereditary angioedema in real clinical practice.

MATERIALS AND METHODS: We conducted a single-center prospective non-interventional study. There are 22 patients with hereditary angioedema in register of primary immunodeficiencies in Sverdlovsk region. The analysis of patients' therapy was performed. Lanadelumab efficacy was studied in 5 patients received drug for at least 4 months. The validated questionnaires AAS, AECT, AE-QoL were used to assess lanadelumab efficacy.

RESULTS: Educational program for practitioners and implemented diagnostic algorithm led to increase hereditary angioedema detection: the number of hereditary angioedema patients doubled over past 3.5 years (11 patients in 2019, 22 patients in 2023). School for patients' education was organized. Lanadelumab has been introduced into clinical practice since December 2021. All patients included in lanadelumab efficacy study were female. According to AAS28 scale, patients had high disease activity before and there was an almost 10-fold decrease in disease activity in 4 month of lanadelumab therapy. A positive effect was observed after the first month of treatment with lanadelumab. Hereditary angioedema activity decreased to 0 after 4 months of therapy. The average score on AEST scale was 5.40 ± 2.41 , which indicated an uncontrolled course of hereditary angioedema. By the 4th month of therapy, control was achieved — 13.60 ± 2.61 points on AEST scale. Quality of life on AE-QoL scale improved from 81% to 38% by the 4th month of therapy ($p=0.050$).

CONCLUSION: Current system of medical care for patients with hereditary angioedema in Sverdlovsk Region makes it possible to improve hereditary angioedema detection and provide patients with special pharmacotherapy betimes. Lanadelumab significantly reduces hereditary angioedema activity, allows achieving controlled course and high quality of life in real clinical practice.

Keywords: hereditary angioedema; HAE; lanadelumab.

To cite this article

Bykova GA, Beltyukov EK, Naumova VV, Karakina ML. Organization of medical care for patients with hereditary angioedema and experience in treating patients with lanadelumab in the Sverdlovsk region. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(2):177–186. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA8732>

Список сокращений

МЗ СО — Министерство здравоохранения Свердловской области

НАО — наследственный ангиоотёк

СОБ № 2 — государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная больница № 2», Екатеринбург

СОКБ № 1 — государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург

С1-ИНГ — С1-ингибитор эстеразы

AAS28 (Angioedema activity score 28) — шкала активности ангиоотёков 28 (предполагает проспективное заполнение в течение 28 дней)

AECT (Angioedema control test) — тест-контроль ангиоотёков

AE-QoL (Angioedema quality of life) — оценка качества жизни у пациента с ангиоотёком

HAЕ-AS (HAE activity score) — шкала активности наследственных ангиоотёков

ОБОСНОВАНИЕ

Наследственный ангиоотёк (НАО) — редкое аутосомно-доминантное заболевание, в 95% случаев обусловленное как абсолютным, так и функциональным дефицитом С1-ингибитора эстеразы (С1-ИНГ) в результате мутации гена *SERPING1* [1–3]. К настоящему времени описаны более 450 причинно-значимых мутаций, у 20–25% пациентов мутации в гене *SERPING1* возникают впервые и семейный анамнез отсутствует. Распространённость заболевания — 1:10 000–1:50 000 [4, 5].

С1-ИНГ — полифункциональный фермент, который участвует в регуляции функций системы комплемента, калликреин-кининовой системы, системы свёртывания крови и системы фибринолиза. В результате активации указанных систем происходит расщепление высокомолекулярного кининогена с образованием брадикинина [1, 4]. Под действием брадикинина повышается проницаемость сосудистой стенки с экстравазацией жидкости, что приводит к развитию ангиоотёка.

Клинические проявления заболевания наиболее часто представлены периферическими отёками. Второй по частоте симптом — абдоминальные атаки вследствие ангиоотёка слизистой оболочки кишечника, что проявляется картиной острой кишечной непроходимости, образованием асцита, выраженной гиповолемией, гипотонией [1, 4, 6]. У пациентов с НАО наблюдаются ангиоотёки с фатальной локализацией в области гортани, языка, связочного аппарата и нёбной занавески. В исследованиях показано, что около 50% пациентов с НАО за свою жизнь переносят один или более приступов отёка гортани, которые могут привести к обструкции дыхательных путей, асфиксии и смерти. Согласно данным ряда исследований, до 33% летальных исходов среди пациентов с НАО обусловлены асфиксией в результате ларингеальной атаки [7–9].

Атаки НАО непредсказуемы, что существенно влияет на качество жизни, даже в бессимптомный период [10].

Терапия НАО включает три основных подхода: долгосрочную профилактику, краткосрочную профилактику и купирование ангиоотёка [1, 4, 11].

По рекомендациям Всемирной организации по аллергии и Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (The World Allergy Organization / European Academy of Allergy and Clinical Immunology, WAO/EAACI) [12], целями лечения НАО являются достижение полного контроля над заболеванием и нормализация жизни пациентов. В настоящее время это может быть достигнуто только путём длительного профилактического лечения, называемого также долговременной профилактикой.

В декабре 2020 года Советом экспертов в области НАО, а затем и в проекте клинических рекомендаций РААКИ «Наследственный ангиооневротический отёк» были определены критерии назначения долгосрочной профилактики и место препарата ланаделумаб в качестве долгосрочной профилактики у больных НАО с дефицитом С1-ингибитора [4]. Долгосрочная профилактика должна быть индивидуальной и рассматриваться у всех пациентов с НАО I и II типов с учётом активности заболевания, качества жизни пациента, наличия ресурсов здравоохранения и невозможности достижения адекватного контроля с помощью соответствующей терапии по требованию. В качестве критериев принятия решения были рекомендованы следующие опросники и шкалы: AE-QoL (Angioedema quality of life — оценка качества жизни у пациента с ангиоотёком); AAS28 (Angioedema activity score 28 — шкала активности ангиоотёков 28); AECT (Angioedema control test — тест-контроль ангиоотёков); HAE-AS (HAE activity score — шкала активности НАО) [1, 13].

Первой линией долгосрочной профилактики, по рекомендациям WAO/EAACI, является ланаделумаб (уровень доказательности A)¹. Ланаделумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, блокирующее калликреин плазмы (IgG1/κ-лёгкая цепь) для подкожной инъекции [14]. Ланаделумаб селективно связывает и ингибирует калликреиноопосредованное расщепление высокомолекулярного кининогена и последующее высвобождение

¹ Регистр лекарственных средств России. Ланаделумаб (Lanadelumabum). Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/lanadelumab-4088?ysclid=lgzpu3mpk2184522454>.

брадикинина, тем самым ограничивает образование брадикинина у пациентов с НАО [14, 15].

В настоящее время исследование эффективности и безопасности ланаделумаба у пациентов с НАО в реальной клинической практике является актуальной задачей.

Цель исследования — показать принципы организации медицинской помощи больным НАО в Свердловской области и определить эффективность применения ланаделумаба в реальной клинической практике у пациентов с НАО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое проспективное неинтервенционное исследование с участием пациентов с НАО, в том числе принимающих ланаделумаб не менее 4 месяцев, включённых в регистр первичных иммунодефицитов Свердловской области.

Критерии соответствия

Критерии включения. В исследование включались взрослые пациенты (18 лет и старше) с подтверждённым диагнозом НАО, подписавшие информированное согласие. Диагноз НАО подтверждался в соответствии с установленными критериями диагностики заболевания [1, 4].

Основные критерии назначения ланаделумаба: значительный отёк в области лица-шеи, особенно с нарушением проходимости дыхательных путей (2 и более в течение последних 3 месяцев); абдоминальные атаки (2 и более в течение последних 3 месяцев); сочетание различных типов жизнеугрожающих атак: например, лицо-шея и абдоминальные атаки (2 и более в течение последних 3 месяцев); выраженные периферические отёки, мешающие обычной жизненной активности, или периферические отёки с выраженным болевым синдром (2 и более ежемесячно на протяжении не менее 3 месяцев или не менее 6 за последние 3 месяца)².

Дополнительные критерии назначения ланаделумаба (для назначения долгосрочной профилактики достаточно наличия одного критерия): отсутствие ответа и/или побочные эффекты от препаратов для купирования, не позволяющие использовать их для купирования острых атак; госпитализации в течение года по экстренным показаниям в связи с атаками, несмотря на использование препаратов неотложной помощи в домашних условиях³.

Ланаделумаб также назначался пациентам с тяжёлым течением НАО и с развитием побочных эффектов или наличием противопоказаний к долгосрочной профилактике другими группами препаратов (проведено до начала исследования). Препарат применялся в соответствии с действующей инструкцией к препарату.

Критерии исключения: отказ пациента; отсутствие подписанного информированного согласия.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе Центра орфанных заболеваний ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» (СОКБ № 1) и ГАУЗ СО «Свердловская областная больница № 2» (СОБ № 2).

Источники данных

Источником ретроспективных данных были амбулаторные карты пациентов, а на проспективном этапе пациенты заполняли опросники AE-QoL, AAS28, AECT. Опросник HAE-AS в исследовании не применялся, т.к. период наблюдения на фоне терапии ланаделумабом был менее 6 месяцев.

Продолжительность исследования

Регистр первичных иммунодефицитов создан в 2017 году, пациенты наблюдаются с момента включения в регистр и по настоящее время. Исследование эффективности ланаделумаба продолжается с декабря 2021 года. Планируется дальнейшее наблюдение за пациентами в течение 12 месяцев. В настоящей статье представлены данные первых 5 пациентов за первые 4 месяца наблюдения.

Описание медицинского вмешательства

Исследование неинтервенционное: включались пациенты с установленным диагнозом НАО; эффективность терапии ланаделумабом оценивалась у пациентов, получавших препарат в реальной клинической практике. В декабре 2021 года в соответствии с критериями включения начата терапия первому пациенту. В настоящее время все пациенты получили препарат как минимум в течение 4 месяцев.

Оценка эффективности и безопасности проводится с помощью валидизированных опросников (AE-QoL, AAS28, AECT), заполняемых в точках контроля: фиксируются частота атак, частота применения препаратов для купирования ангиоотёков, нежелательные явления, медицинские вмешательства.

Основной исход исследования

В ходе исследования предложен алгоритм ведения пациентов с подозрением на НАО и верифицированным диагнозом, маршрутизации пациентов в Свердловской области; проведена клиническая характеристика исследуемой группы больных; оценена активность заболевания до и на фоне терапии ланаделумабом.

Методы регистрации исходов

Проанализированы медицинские карты пациентов при назначении ланаделумаба до инициации терапии препаратом и на фоне лечения.

² Регистр лекарственных средств России. Ланаделумаб (Lanadelumabum). Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/lanadelumab-4088?ysclid=lgzpu3mpk2184522454>.

³ Там же.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.4 (Статтех, Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Ме) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

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 Пиллая (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.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В настоящее время в регистре первичных иммунодефицитов в Свердловской области состоят 22 пациента с НАО (17 женщин и 5 мужчин). Средний возраст — 42,9 года. Преобладают пациенты с НАО I типа — 17 (77%) пациентов, НАО II типа наблюдается у 3 (14%) пациентов, наиболее редкая форма НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ диагностирована у 2 (9%) пациентов. На базе Центра орфанных заболеваний все пациенты проходят обучение в школе НАО. Обучение включает разбор принципов лечения и профилактики НАО, а также демонстрацию техники подкожных инъекций икатибанта, ланаделумаба и внутривенного введения препарата С1-ИНГ с дальнейшей отработкой на муляжах.

В конце обучения пациент подтверждает участие в обучении подписью, получает инструкции по подкожному и внутривенному введению препаратов, дневники симптомов, в которых должны отмечаться использованные препараты (штрих-код), а также опросники AAS28, AECS, AE-QoL. Первая школа НАО проведена 15.08.2017 на базе пульмонологического отделения МБУ «Центральная городская клиническая больница № 6» (Екатеринбург). Очередная школа НАО была проведена 05.04.2023 в областной поликлинике СОКБ № 1 (Екатеринбург). Таким образом, все пациенты обучены технике как подкожных,

так и внутривенных инъекций, что позволяет вводить препараты самостоятельно. Пациенты получают препараты бесплатно в уполномоченных аптеках по рецептам, которые выписывают участковые врачи по месту жительства больных по программе орфанных заболеваний как для купирования атак, так и краткосрочной/долгосрочной профилактики (табл. 1).

Для купирования атак икатибант и С1-ИНГ получают 17 (77%) пациентов, отдельно получают икатибант 3 (14%) пациента, С1-ингибитор эстеразы и аминокaproновую кислоту — по 1 (4,5%) больному соответственно, транексамовую кислоту при нежизнеугрожающих отёках (любой локализации, кроме головы, шеи и брюшной полости) — 8 (36%) пациентов.

С1-ИНГ человека назначен для краткосрочной профилактики 19 (86%) пациентам, по 1 (4,5%) пациенту получают транексамовую кислоту, аминокaproновую кислоту и даназол.

Долгосрочная профилактика проводится транексамовой кислотой у 4 (18%) пациентов, даназолом — у 4 (18%), ланаделумабом — у 6 (27%). Одна пациентка (№ 18 в табл. 1) не получает базисную терапию в связи с развитием нежелательных реакций в виде нечёткости зрения, головокружения, тошноты при приёме транексамовой кислоты и развития андрогеноподобных эффектов (увеличение массы тела, акне, огрубение голоса, нарушение менструального цикла) при приёме даназола.

Основные результаты исследования

В рамках ежегодных научно-практических конференций и вебинаров областного и межрегионального уровня, на циклах повышения квалификации врачей по аллергологии и иммунологии проводились образовательные мероприятия по вопросам диагностики и лечения ангиоотёков, что повысило выявляемость больных НАО: за последние 3,5 года число больных возросло вдвое (с 11 во второй половине 2019 года до 22 в 2023 году).

Для оптимизации оказания медицинской помощи больным НАО нами были разработаны маршрутизация пациентов и система динамического наблюдения. Так, при подозрении на НАО врачи различных специальностей направляют пациента к врачу аллергологу-иммунологу СОКБ № 1 или СОБ № 2. Врачи аллергологи-иммунологи собирают анамнез, исследуют уровень С4 компонента комплемента, уровень С1-ИНГ; при необходимости направляют на молекулярно-генетическое исследование. После получения результатов исследований проводится консилиум с главным внештатным специалистом аллергологом-иммунологом Министерства здравоохранения Свердловской области (МЗ СО) и устанавливается диагноз. В сложных случаях пациенты направляются на консультацию в ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России. Данные больных НАО вносятся в Региональный сегмент Федерального регистра орфанных заболеваний на базе СОКБ № 1. После внесения в регистр отдел организации

Таблица 1. Анализ терапии наследственных ангиоотёков**Table 1.** Analysis of hereditary angioedema therapy

Пациент	Пол	Возраст, лет	Препараты для купирования ангиоотёка	Краткосрочная профилактика	Долгосрочная профилактика
01	М	60	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы. Транексамовая кислота	C1-ингибитор эстеразы	Транексамовая кислота
02	М	43	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы. Транексамовая кислота	C1-ингибитор эстеразы	Не показана
03	Ж	46	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы	C1-ингибитор эстеразы	Не показана
04	М	49	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы	C1-ингибитор эстеразы	Не показана
05	М	40	Икатибант	Транексамовая кислота	Транексамовая кислота
06	Ж	73	Аминокапроновая кислота	Аминокапроновая кислота	Даназол
07	Ж	57	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы. Транексамовая кислота	C1-ингибитор эстеразы	Даназол
08	Ж	49	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы. Транексамовая кислота	C1-ингибитор эстеразы	Даназол
09	Ж	33	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы	C1-ингибитор эстеразы	Ланаделумаб
10	Ж	33	C1-ингибитор эстеразы	Даназол	Не показано
11	Ж	52	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы. Транексамовая кислота	C1-ингибитор эстеразы	Даназол
12	Ж	39	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы	C1-ингибитор эстеразы	Ланаделумаб
13	Ж	55	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы	C1-ингибитор эстеразы	Ланаделумаб
14	Ж	52	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы	C1-ингибитор эстеразы	Ланаделумаб
15	Ж	30	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы	C1-ингибитор эстеразы	Ланаделумаб
16	Ж	30	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы	C1-ингибитор эстеразы	Ланаделумаб
17	Ж	33	Икатибант	C1-ингибитор эстеразы	Не показана
18	Ж	34	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы	C1-ингибитор эстеразы	Отказ в связи с нежелательными явлениями (описание в тексте)
19	Ж	34	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы. Транексамовая кислота	C1-ингибитор эстеразы	Транексамовая кислота
20	Ж	58	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы. Транексамовая кислота	C1-ингибитор эстеразы	Транексамовая кислота
21	М	33	Икатибант. Транексамовая кислота	C1-ингибитор эстеразы	Не показана
22	Ж	32	Икатибант. C1-ингибитор эстеразы	C1-ингибитор эстеразы	Не показана

лекарственного обеспечения и фармацевтической деятельности МЗ СО организует закупку лекарственных средств на основании годовой заявки от главного внештатного специалиста аллерголога-иммунолога МЗ СО. Лекарства поступают в уполномоченные аптеки. Участковые терапевты на основании заключений главного внештатного специалиста аллерголога-иммунолога МЗ СО выписывают льготные рецепты по месту жительства пациента. Врачи аллергологи-иммунологи СОКБ № 1 и СОБ № 2 мониторят пациентов с НАО, консультируются с главным аллергологом-иммунологом и организуют обучение самостоятельному введению препаратов (С1-ИНГ, икатибанта, ланаделумаба). При жизнеугрожающих ангиоотёках пациент вводит препараты самостоятельно и/или с помощью родственников, прошедших обучение, или обращается в медицинскую организацию.

Исследование эффективности ланаделумаба в долгосрочной профилактике

У 6 пациентов из регистра долгосрочная профилактика осуществляется ланаделумабом. В исследование эффективности препарата было включено 5 больных, средний возраст 41,6 лет; 4 пациентки с диагнозом НАО I типа, 1 пациентка с НАО II типа. До начала терапии 4 пациентки получали базисную терапию даназолом и транексамовой кислотой без положительной динамики (табл. 2). Одной пациентке базисная терапия даназолом и транексамовой кислотой была противопоказана в связи с сопутствующей системной красной волчанкой и реакцией

непереносимости. У одной пациентки ухудшился венозный доступ.

Учитывая тяжёлое течение НАО, частые жизнеугрожающие атаки, требующие большого объёма неотложной терапии икатибантом и С1-ингибитором эстеразы, пациенткам была назначена базисная терапия ланаделумабом в дозе 300 мг каждые 2 недели.

Для оценки эффективности ланаделумаба провели сравнительный анализ результатов, полученных при заполнении опросников до начала терапии, через 1 и 4 месяца лечения. Выполнен анализ динамики активности ангиоотёков с использованием шкалы AAS28 до назначения ланаделумаба, через 1 и 4 месяца терапии (табл. 3). Анализ показал, что активность ангиоотёков по шкале AAS28 до начала терапии и на фоне лечения через 1 и 4 месяца имела статистически значимые изменения ($p=0,005$) (используемый метод — критерий Фишера с повторными измерениями). Таким образом, до начала лечения пациентки имели высокую активность заболевания, на фоне терапии после второй инъекции ланаделумаба отмечалось значительное (примерно в 10 раз) снижение активности заболевания, после 4 месяцев терапии активность снизилась до нуля.

Оценивался и уровень контроля ангиоотёков по шкале АЕСТ (табл. 4). В процессе анализа показатели контроля ангиоотёков до начала терапии и через 1 и 4 месяца имели статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод — критерий Фишера с повторными измерениями). Контроль заболевания отсутствовал до начала

Таблица 2. Анализ предшествующей долгосрочной профилактики у пациентов до назначения ланаделумаба

Table 2. Analysis of prior long-term prophylaxis in patients prior to lanadelumab prescription

Пациент	Предшествующая долгосрочная профилактика		
	Транексамовая кислота	Даназол	Прогестины
01	Без эффекта	Без эффекта	-
02	Побочные эффекты	Побочные эффекты	-
03	Без эффекта	Без эффекта	-
04	Без эффекта	-	-
05	Противопоказано в связи с сопутствующим заболеванием		

Таблица 3. Анализ динамики баллов по опроснику AAS28

Table 3. Analysis of the dynamics of scores on the AAS28 questionnaire

Этапы наблюдения						p
До терапии		Через 1 мес		Через 4 мес		
M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
53,60±33,11 (n=5)	12,49–94,71	5,60±5,37 (n=5)	1,06–12,26	0,00±0,00 (n=5)	0,00–0,00	
						0,005*

Примечание. * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: * Differences in indicators are statistically significant ($p < 0,05$).

Таблица 4. Анализ динамики контроля ангиоотёков по шкале АЕСТ**Table 4.** Analysis of the dynamics of angioedema control on the AECT scale

Этапы наблюдения						p
До терапии		Через 1 мес		Через 4 мес		
M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
5,40±2,41 (n=5)	2,41–8,39	10,40±4,28 (n=5)	5,09–15,71	13,60±2,61 (n=5)	10,36–16,84	<0,001* p _{AECT - AECT1} =0,012 p _{AECT - AECT4} <0,001 p _{AECT1 - AECT4} =0,030

Примечание. * Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Note: * Differences in indicators are statistically significant (p < 0.05).

Таблица 5. Анализ динамики качества жизни пациентов с наследственным ангиоотёком до начала лечения и через 1 и 4 месяца терапии ланаделумабом, AE-QoL, %**Table 5.** Analysis of the dynamics of the quality of life of patients with hereditary angioedema before the start of treatment and after 1 and 4 months of therapy with lanadelumab, AE-QoL, %

Этапы наблюдения						p
До терапии		Через 1 мес		Через 4 мес		
Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
81,00 (n=5)	76,50–81,50	59,00 (n=5)	56,50–62,00	38,00 (n=5)	38,00–43,50	0,050*

Примечание. * Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Note: * Differences in indicators are statistically significant (p < 0.05).

терапии, после первого месяца терапии контроль был достигнут и увеличился к 4-му месяцу.

Ланаделумаб влиял и на качество жизни пациенток с НАО (табл. 5). Согласно проведённому анализу, показатели качества жизни по шкале AE-QoL (%) до начала лечения и через 1 и 4 месяца терапии имели статистически значимые изменения (p=0,050) (используемый метод — критерий Фридмана). Качество жизни по шкале AE-QoL (%) значительно улучшилось — с 81 до 38% к 4-му месяцу терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность и безопасность ланаделумаба подтверждена результатами исследования HELP: у 77% пациентов отсутствовали приступы в группе лечения препаратом в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели по сравнению с 3% пациентов в группе плацебо в течение 16 недель терапии. При сравнении режимов дозирования, 100% пациентов, получавших ланаделумаб по 300 мг 1 раз в 2 недели или 1 раз в 4 недели, и 89% пациентов, получавших препарат по 150 мг 1 раз в 4 недели, достигли 50% снижения частоты приступов НАО по сравнению с вводным периодом [14].

Данных о применении ланаделумаба в реальной клинической практике в России недостаточно.

Все включённые в исследование пациенты были женского пола, т.к. даназол, назначаемый для долгосрочной

профилактики, вызывает большое количество нежелательных явлений и имеет противопоказания для назначения женщинам [1].

Больные обеспечиваются препаратом по программе орфанных заболеваний и имеют возможность применять ланаделумаб дома самостоятельно. Все пациентки были обучены технике подкожного введения препарата. После двух инъекций ланаделумаба (1 месяц терапии) получено значительное снижение активности НАО, после 4 месяцев лечения достигнуто полное отсутствие отёков (AAS28 0 баллов). Больные отмечали отсутствие отёков, абдоминальных атак, а также отсутствие необходимости в препаратах для купирования ангиоотёков, что свидетельствует о контролируемом течении заболевания, которое было достигнуто к 4-му месяцу терапии, в том числе у пациентки с сопутствующей системной красной волчанкой. Улучшение качества жизни имело более медленную динамику, что связано не только с непосредственным влиянием ангиоотёка, но и с ожиданием атаки.

В литературе найдено несколько сообщений о сочетании НАО с аутоиммунными заболеваниями. Частота аутоиммунных заболеваний у пациентов с НАО оценивается в диапазоне 11–12% по сравнению с распространённостью в общей популяции — 4,5%. Системная красная волчанка является одним из наиболее частых аутоиммунных заболеваний у пациентов с НАО I и II типов. Системная красная волчанка хорошо известна у пациентов с НАО с дефицитом

C1-ИНГ, и было зарегистрировано несколько случаев [10, 12]. Регистры пациентов с НАО необходимы для более точного определения частоты системной красной волчанки в этой популяции, особенностей патогенеза заболевания и клинических вариантов сочетанного течения, а также подбора терапии заболевания [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведено исследование ланаделумаба в рутинной клинической практике. В данной статье представлены промежуточные результаты наблюдения за течением НАО у 5 пациентов на протяжении 4 месяцев терапии. Показано, что ланаделумаб уже после первого месяца терапии улучшает состояние пациентов, а к четвертому месяцу лечения значительно снижает активность НАО, позволяет достичь контролируемого течения и высокого качества жизни. Представленные результаты исследования подтверждают высокую эффективность лечения заболевания, в том числе при наличии у пациента тяжелой сопутствующей патологии.

Препарат ланаделумаб позволяет достичь главной цели терапии НАО — достижение полного контроля над симптомами заболевания.

В настоящее время продолжается набор пациентов и сбор данных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники 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: Г.А. Быкова — сбор, обработка и анализ полученных данных, написание и редактирование текста статьи; Е.К. Бельтюков — концепция, организация и дизайн исследования, редактирование текста статьи; В.В. Наумова — дизайн исследования, обработка и анализ полученных данных и литературных источников, редактирование текста статьи; М.Л. Каракина — сбор данных, анализ литературных источников.

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The authors declare 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. G.A. Bykova — collection, processing and analysis of the obtained data, writing and editing the text of the article; E.K. Beltyukov — concept, organization and design of the study, editing the text of the article; V.V. Naumova — design of the study, processing and analysis of the obtained data and literary sources, writing the text of the article; M.L. Karakina — collection data, analysis of literary sources.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Близнец Е.А., Викторова Е.А., Вишнева Е.А., и др. Наследственный ангиоотек. Клинические рекомендации // Российский аллергологический журнал. 2021. Т. 18, № 2. С. 77–114. doi: 10.36691/RJA1447
2. Piñero-Saavedra M., González-Quevedo T. The genetics of hereditary angioedema: A review // J Rare Dis Res Treat. 2017. Vol. 2, N 4. P. 14–19.
3. Zuraw B.L. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting // J Allergy Clin Immunol. 2018. Vol. 141, N 3. P. 884–885. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.015
4. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). Наследственный ангиоотёк. Клинические рекомендации. Режим доступа: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/KP%20HAO%20%2008.10.2020.pdf?ysclid=lgzbbkol1kp253215413>. Дата обращения: 15.05.2023.
5. Манто Н.А., Латышева Е.А., Близнец Е.А., и др. Наследственный ангиоотек с мутацией в гене плазминогена: ретроспективное исследование когорты из 14 пациентов из России // Российский аллергологический журнал. 2021. Т. 18, № 2. С. 5–19. doi: 10.36691/RJA1446
6. Zuraw B.L. Clinical practice. Hereditary angioedema // N Engl J Med. 2008. Vol. 359, N 10. P. 1027–1036. doi: 10.1056/NEJMcpr0803977
7. Bork K., Hardt J., Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH // J Allergy Clin Immunol. 2012. Vol. 130, N 3. P. 692–697. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.055
8. Minafra F.G., Cunha L.A., Mariano R.G., et al. Investigation of mortality of hereditary angioedema in a reference center in Brazil // J Allergy Clin Immunol Pract. 2022. Vol. 10, N 7. P. 1805–1812. doi: 10.1016/j.jaip.2022.04.030
9. Farkas H., Máj C., Kenessey I., et al. A novel pathogenetic factor of laryngeal attack in hereditary angioedema? Involvement of protease activated receptor 1 // Allergy Asthma Clin Immunol. 2022. Vol. 18, N 1. P. 60. doi: 10.1186/s13223-022-00699-7
10. Манто И.А., Латышева Е.А., Сорокина Л.Е., Латышева Т.В. Место шкал и опросников в оценке тяжести течения и подборе долгосрочной профилактики у пациентов с наследственным ангиоотеком // Терапевтический архив. 2021. Т. 93, № 12. С. 1498–1509. doi: 10.26442/00403660.2021.12.201294
11. Lumry W.R. Management and prevention of hereditary angioedema attacks // Am J Manag Care. 2013. Vol. 19, N 7, Suppl. P. 111–118.
12. Maurer M., Magerl M., Betschel S., et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema: The 2021 revision and update // Allergy. 2022. Vol. 77, N 7. P. 1961–1990. doi: 10.1111/all.15214

13. Бодня О.С., Демина Д.В., Кузьменко Н.Б., и др. Долгосрочная профилактика наследственного ангиоотека в России: резолюция Совета экспертов // Российский аллергологический журнал. 2021. Т. 18, № 3. С. 126–130. doi: 10.36691/RJA1485
14. Lumry W.R., Maurer M., Weller K., et al.; HELP OLE Study Group. Long-term lanadelumab treatment improves health-related quality of life

- in patients with hereditary angioedema // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023. Vol. 1081-1206, N 23. P. 00245-4. doi: 10.1016/j.anai.2023.03.028
15. Ushio Y., Wakiya R., Kameda T., et al. Systemic lupus erythematosus with various clinical manifestations in a patient with hereditary angioedema: A case report // *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022. Vol. 18, N 1. P. 84. doi: 10.1186/s13223-022-00725-8

REFERENCES

1. Bliznec EA, Viktorova EA, Vishneva EA, et al. Hereditary angioedema. Clinical guidelines. *Russ J Allergy.* 2021;18(2):77–114. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1447
2. Piñero-Saavedra M, González-Quevedo T. The genetics of hereditary angioedema: A review. *J Rare Dis Res Treat.* 2017;2(4):14–19.
3. Zuraw BL. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):884–885. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.015
4. Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists (RAAKI). Hereditary angioedema. Clinical recommendations. Available from: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/KP%20HAO%20%2008.10.2020.pdf?ysclid=lgzbbkol1kp253215413>. Accessed: 15.05.2023.
5. Manto IA, Latysheva EA, Bliznets EA, et al. The place of scales and questionnaires in assessing the disease's severity and the long-term prophylaxis's prescribing in patients with hereditary angioedema. *Russ J Allergy.* 2021;93(12):1498–1509. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1446
6. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1027–1036. doi: 10.1056/NEJMcp0803977
7. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):692–697. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.055
8. Minafra FG, Cunha LA, Mariano RG, et al. Investigation of mortality of hereditary angioedema in a reference center in Brazil. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(7):1805–1812. doi: 10.1016/j.jaip.2022.04.030
9. Farkas H, Máj C, Kenessey I, et al. A novel pathogenetic factor of laryngeal attack in hereditary angioedema? Involvement of protease activated receptor 1. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022;18(1):60. doi: 10.1186/s13223-022-00699-7
10. Manto IA, Latysheva EA, Sorokina LE, Latysheva TV. The place of scales and questionnaires in assessing the disease's severity and the long-term prophylaxis's prescribing in patients with hereditary angioedema. *Ther Arch.* 2021;93(12):1498–1509. (In Russ). doi: 10.26442/00403660.2021.12.201294
11. Lumry WR. Management and prevention of hereditary angioedema attacks. *Am J Manag Care.* 2013;19(7, Suppl.):111–118.
12. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema: The 2021 revision and update. *Allergy.* 2022;77(7):1961–1990. doi: 10.1111/all.15214
13. Bodnya OS, Demina DV, Kuzmenko NB, et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema in Russia: Resolution of the expert Council. *Russ J Allergy.* 2021;18(3):126–130. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1485
14. Lumry WR, Maurer M, Weller K, et al.; HELP OLE Study Group. Long-term lanadelumab treatment improves health-related quality of life in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;1081-1206(23):00245-4. doi: 10.1016/j.anai.2023.03.028
15. Ushio Y, Wakiya R, Kameda T, et al. Systemic lupus erythematosus with various clinical manifestations in a patient with hereditary angioedema: A case report. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022;18(1):84. doi: 10.1186/s13223-022-00725-8

ОБ АВТОРАХ

* **Быкова Галина Александровна**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>;
eLibrary SPIN: 2918-8690; e-mail: Center-ao@yandex.ru

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

Наумова Вероника Викторовна, канд. мед. наук;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>;
eLibrary SPIN: 8210-6478; e-mail: nika.naumova@gmail.com

Каракина Марина Леонидовна, д-р мед. наук;
ORCID: <http://orcid.org/0009-00096-7085-2085>;
e-mail: mkarakina@gmail.com

AUTHORS' INFO

* **Galina A. Bykova**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 3 Repina street, 620028 Ekaterinburg, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>;
eLibrary SPIN: 2918-8690; e-mail: Center-ao@yandex.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

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

Marina L. Karakina, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <http://orcid.org/0009-00096-7085-2085>;
e-mail: mkarakina@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7526>

Поиск предиктивных биомаркеров эффективности аллергенспецифической иммунотерапии на основе современных представлений о механизмах её действия

Д.О. Тимошенко¹, К.С. Павлова¹, О.М. Курбачева^{1, 2}

¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация

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

АННОТАЦИЯ

Аллергенспецифическая иммунотерапия является основным патогенетически обоснованным методом лечения аллергических заболеваний, действие которого не только приводит к уменьшению выраженности клинических симптомов, но и оказывает болезнь-модифицирующий эффект, препятствуя прогрессированию заболевания, развитию бронхиальной астмы и расширению спектра сенсибилизации.

Толерантность, формируемая в процессе аллергенспецифической иммунотерапии, опосредована сложным взаимодействием между различными клетками врождённого и адаптивного иммунитета. Несмотря на то, что к настоящему времени описаны основные механизмы действия аллергенспецифической иммунотерапии, с каждым годом представление об этих процессах становится всё более детализированным не только на клеточном, но и молекулярном и эпигенетическом уровнях. В свою очередь, глубокое понимание механизмов, лежащих в основе формирования и сохранения толерантности к аллергенам при проведении аллергенспецифической иммунотерапии, поможет в выявлении предиктивных биомаркеров эффективности, использование которых могло бы оптимизировать отбор пациентов для проведения аллергенспецифической иммунотерапии, предсказывая ответ пациента на терапию.

В настоящем обзоре изложены актуальные представления о механизмах действия аллергенспецифической иммунотерапии на различные звенья аллергического процесса; описаны предполагаемые предиктивные биомаркеры эффективности данного терапевтического метода с учётом перспективных направлений исследований в этой области.

Ключевые слова: аллергенспецифическая иммунотерапия; АСИТ; механизмы аллергенспецифической иммунотерапии; предиктивные биомаркеры; биомаркеры эффективности.

Как цитировать

Тимошенко Д.О., Павлова К.С., Курбачева О.М. Поиск предиктивных биомаркеров эффективности аллергенспецифической иммунотерапии на основе современных представлений о механизмах её действия // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 2. С. 187–200. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7526>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7526>

Searching for predictive biomarkers of allergen-specific immunotherapy efficacy based on modern concepts of its mechanisms

Daria O. Timoshenko¹, Ksenia S. Pavlova¹, Oksana M. Kurbacheva^{1, 2}

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

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

ABSTRACT

Allergen-specific immunotherapy is the primary pathogenetically substantiated method for treating allergic diseases. This treatment decreases the severity of clinical symptoms, has disease-modifying effects, and prevents disease progression, asthma development, and the spread of sensitization. A complex interaction between various cells of innate and adaptive immunity mediates immunological tolerance driven by allergen-specific immunotherapy. Although the primary mechanisms of allergen-specific immunotherapy have been described to date, the understanding of these processes becomes more detailed at the cellular, molecular, and epigenetic levels each year. As a result, deep insights into the mechanisms underlying the development and maintenance of tolerance to allergens during allergen-specific immunotherapy can help reveal the predictive biomarkers of efficacy. These biomarkers can streamline the selection of patients via the identification of responders to allergen-specific immunotherapy.

This review presents the current concepts of allergen-specific immunotherapy mechanisms at various stages of the allergic process. Furthermore, the predictive biomarkers of the efficacy are described, with consideration of promising directions of research in this area.

Keywords: allergen-specific immunotherapy; allergen immunotherapy; AIT; mechanisms of allergen immunotherapy; predictive biomarkers; efficacy biomarkers.

To cite this article

Timoshenko DO, Pavlova KS, Kurbacheva OM. Searching for predictive biomarkers of allergen-specific immunotherapy efficacy based on modern concepts of its mechanisms. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(2):187–200. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7526>

INTRODUCTION

Allergen immunotherapy (AIT) is a unique method of treatment of allergic diseases based on the induction of clinical tolerance to allergens by introducing repeated doses of allergens at regular intervals [1]. Currently, AIT is the only pathogenetically substantiated treatment of IgE-mediated diseases. AIT reduces the severity of clinical symptoms and the patient's need for symptomatic therapy and changes the disease course, preventing its aggravation, asthma onset, and spread of sensitization to allergens. A successful AIT leads to a decrease in symptom severity or complete absence of symptoms, can be chronic, and persist for several years after therapy, which is currently not characteristic of any other treatments for allergic diseases [2].

The use of AIT as a treatment of allergic diseases dates back more than 100 years; however, the exact mechanisms of this method are still being investigated [3]. The cellular and molecular mechanisms underlying the induction of clinical tolerance during AIT have been studied over the past decades. These mechanisms are mediated by complex interactions between cells of innate and adaptive immunity through the spectrum of cytokines. Although the main mechanisms of AIT have been described, these processes become increasingly understood in more details because of advances in biomedical science. Owing to differences in the responses of patients to AIT (i.e., responders and nonresponders), the current scientific trend is the search for predictive biomarkers of clinical response. A deep understanding of the mechanisms underlying the induction and maintenance of tolerance to allergens during AIT will help in identifying these biomarkers and developing new immunotherapy strategies [4].

This review analyzes current studies of the mechanisms of AIT for inhaled allergens. Possible predictive biomarkers of AIT efficacy and promising research directions in this area are also described.

MECHANISMS OF AIT

AIT has comprehensive effects on the immune response, which affects both the early and late phases of allergic reactions. This effect is accomplished through the induction of tolerance to the allergen, realized by the influence on various stages of the allergic process [3].

Mast cells and basophils

Mast cells and basophils play key roles in the pathogenesis of the effector phase of type I hypersensitivity reactions. During AIT, their desensitization occurs within a short time from treatment initiation, which is manifested by a decrease in the sensitivity of mast cells and basophils to allergens, despite the high levels of allergen-specific IgE at treatment initiation. At later AIT stages, tissue infiltration of mast cells and basophils and the intensity of their degranulation and release of mediators decreased [5]. The desensitization

of mast cells and basophils is achieved by increasing the production of allergen-specific IgG4 and expression of low-affinity IgG receptors (FcγRIIa and FcγRIIb) on these cells. This IgG-mediated inhibition reduces the secretion of proinflammatory cytokines in mast cells and basophils [6] and the activation of type 2 histamine receptors, which is more rapid and has an inhibitory effect on FcεRI-mediated activation and degranulation of basophils [7].

Dendritic cells (DCs)

DCs are mature antigen-presenting cells that can induce and maintain both allergic inflammation and allergen tolerance. DCs play an important role in the effect of AIT. AIT causes an increase in the number of plasmacytoid DCs, decrease in the number of conventional DCs involved in Th2-immune response in patients with allergies, and switching the DC phenotype (DCregs). DCregs produce interleukin (IL-10) and induce the formation of a T-regulatory cell pool [5, 8].

Studies have demonstrated that AIT with allergoid mannan conjugates induced the production of tolerogenic DCs, producing IL-10, and reprogrammed monocytes and macrophages into tolerogenic phenotypes [9–12]. In the genetic study of cells, patients also showed high levels of mRNA expression for stabilin and C1q, which is a characteristic feature of DCregs, detected only among those patients with allergies and receiving AIT [13]. IL-27 is another important cytokine produced by DC, which is associated with the inhibition of the peripheral mononuclear cell proliferation, induced by allergens, reduces IL-4 and IL-5 production, and increases the production of IL-10 and interferon (IFN)-γ [14].

T-lymphocytes

T-lymphocytes play a significant role in the AIT mechanism. A decrease in the number of CD4+ Th2-cells and local T-cells in the nasal mucosa producing IL-4 is a result of AIT [15]. Current research methods led to the identification of the phenotypes of peripheral circulating allergen-specific T-cells; thus, the key surface markers of T-cells, such as CD27, CCR4, CD161, and CCR4, could be specified. Specifically, patients with allergies had high levels of CCR4 and low levels of CD27, whereas in patients without allergies had T-cells with low levels of CCR4 and high levels of CD27. Patients who received AIT with birch pollen allergens had decreased number of CD27-Th2 cells [16–19]. This finding was also confirmed in patients who received both subcutaneous and sublingual AIT as part of the GRASS study. Moreover, these changes were accompanied by a decrease in the level of Th2 cytokines, including IL-4, IL-5, and IL-13, in the nasal fluid after the nasal allergen provocation test [20, 21].

Regulatory T-cells (Tregs)

The balance between regulatory and effector T-cells affects the induction and maintenance of peripheral tolerance to allergens. Peripheral T-cell tolerance is characterized

by an increase in the number of Tregs induced by AIT and the polarization of the immune response toward Th1 [22]. The suppression of various effector cells by Tregs is a key mechanism for establishing cell-mediated tolerance. Among allergen-specific Tregs, thymic and inducible Tregs (iTregs) are distinguished. iTregs include FOXP3-expressing iTregs, IL-10-secreting Tr1, and transforming growth factor- β (TGF- β)-producing Th3 cells [23, 24]. During AIT, Tregs suppress the function of effector cells and promote the production of blocking antibodies by B-lymphocytes [25].

AIT with domestic mite allergens increased the number of allergen-specific Tregs and decreased the level of transmembrane immunoglobulin-like protein ILT3, which has a suppressive effect on Tregs in an ex vivo study [26]. Moreover, AIT modifies the epigenetic mechanisms, contributing to the induction of tolerance to allergens. DNA methylation is the most studied epigenetic factor in AIT [27]. In AIT, cytosine bases in CpG dinucleotide can gain a methyl group using a DNA methyltransferase enzyme. The methylation of the promoter areas of genes prevents the binding of transcription factors to these sites, which helps inhibit gene expression. Gene hypomethylation helps enhance transcription from these sites [28]. During AIT, the promoter areas of the *FOXP3* gene become hypomethylated, which enhances the expression of this gene and contributes to the formation of a Treg pool in certain studies [29, 30]. However, after AIT, the promoter areas of the *IL4* gene became hypermethylated, which reduces the expression of the proinflammatory cytokine IL-4 [31].

Following AIT, the number of IL-10-producing Tregs increases. Moreover, IL-35-induced Tregs have been identified as a separate iTreg group that can reduce Th2 inflammation, T-cell proliferation, and cytokine production by ILC2 cells [32, 33]. Recent studies have also demonstrated that successful subcutaneous AIT increases the levels of IL-35- and IL-35-induced Tregs in the peripheral blood [5]. All these studies have confirmed the important role of allergen-specific Tregs in the development of tolerance during successful AIT.

Allergen-specific antibodies

The production of immunoregulatory cytokines, such as IL-10 and TGF- β , by the aforementioned cells leads to the suppression of Th2-immune response and a shift toward the induction of allergen-specific antibodies IgA and IgG4 [22, 34, 35]. Non-IgE allergen-specific antibodies compete with IgE for the allergens, which inhibits the IgE-mediated cross-binding of Fc ϵ R1 on basophils and mast cells at the cellular level, reducing the activation of mast cells and basophils [36].

Studies have demonstrated that AIT increased the production of allergen-specific IgG4 antibodies. Moreover, specific IgG4 contributed to the formation of an anti-allergic immune response [37]. Studies have described several mechanisms characterizing the regulation of allergic inflammation by IgG4 [36]. The bispheric nature of IgG4 antibody, which has two antigen-binding sites, contributes

to one of these mechanisms. Fab-arm exchange results in the formation of functionally monovalent antibodies, which prevents the formation of immune complexes [38]. In addition, IgG4 has a low affinity to Fc γ receptors, does not bind to the complement components, and competes with IgE, blocking its binding with allergens [36]. Similar to IgG4, the IgE-blocking effect is also shown in IgG2. Recent studies have shown that IgG2 and IgG4 production is induced in patients receiving sublingual immunotherapy with grass pollen allergens [39]. In addition, a study reported an increase in the levels of allergen-specific IgD caused by dust mite allergy in patients with asthma who received AIT with a causal allergen [40].

Regulatory B cells

A recent study showed that B-cells producing specific antibodies can also regulate immune reactions using alternative mechanisms [41]. Regulatory B cells (Bregs) play a crucial role in the production of anti-inflammatory cytokines such as IL-10, IL-35, and TGF- β and expression of immunosuppressive receptors, including B-cell receptor, PDL-1, CD39, CD73, CD80/CD86, CD40, inducible T-cell costimulator ligand (ICOS-L), and aryl hydrocarbon receptor [42]. Bregs can be induced by various factors, including the effects of proinflammatory cytokines, such as IL-6, IL-1b, and IFN- α , and microbial agents [43].

During AIT with honeybee venom allergen, the number of IL-10-producing Bregs, which is specific to phospholipase A2 of this allergen and can produce IgG4, increases [44]. The number of IL-10+Bregs increased in patients with allergies who received AIT or were exposed to the natural effects of allergens [45]. In addition, a significant increase was observed in the number Der p1-specific B cells, plasmoblasts, and IL-10+IL-1RA+Bregs in patients with dust mite allergy receiving AIT [26]. Thus, Bregs play one of the key roles in achieving immune tolerance during AIT.

Innate lymphoid cells (ILCs)

ILCs are a relatively recently described type of innate immunity. These cells are classified into two main groups: cytotoxic and noncytotoxic (helper) ILCs. Cytotoxic ILCs include NK cells, whereas noncytotoxic ILCs are categorized into three phenotypes: ILC1, ILC2, and ILC3. These three cell groups functionally resemble Th1, Th2, and Th17, respectively. ILC2 produces IL-4, IL-5, and IL-13 and plays an important role in the pathogenesis of allergic reactions [46, 47]. After AIT with grass pollen, a pronounced inhibition of the seasonal increase in the number ILC2 was noted [48].

BIOMARKERS OF THE CLINICAL EFFICACY OF AIT

Currently, clinical indicators demonstrating the reduction in symptom severity and the need for medications during natural exposure to allergens are the gold standard for

assessing AIT efficacy [4]. Validated scales and questionnaires, such as the combined symptom and medication score, visual analog scale [49], asthma control questionnaires (asthma control test and asthma control questionnaire-6), quality-of-life questionnaires (rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire and asthma quality of life questionnaire) [50], can be used for the assessment. However, these methods are subjective and can only be used for a retrospective assessment of therapy efficacy. Thus, the use of predictive biomarkers of AIT efficacy could optimize patient selection for AIT, predicting their response to therapy; thus, the search for such biomarkers continues.

Biomarkers are quantitatively measurable indicators that allow the clinical practitioner to diagnose and assess disease severity and predict and monitor the clinical response to therapy [51]. Currently, candidate biomarkers of the clinical efficacy of AIT are characterized below.

IgE

When choosing a medication for AIT, the level of specific IgE (sIgE) to the causative allergen in the blood serum is one of the important indicators of allergy diagnostics [52]. In most cases, assessing the sIgE level to the whole allergen extract to make a diagnosis and select an allergen for AIT is sufficient. However, in difficult diagnostic situations, molecular allergodiagnostic methods of determining sIgE to allergen components can be used [53]. When AIT is performed both subcutaneously [54] and sublingually [55], the sIgE level is increased at the initial stages of treatment. Subsequently, sIgE levels gradually decreased [56], and the seasonal increase in sIgE became less prominent, compared with the years before treatment. However, no clear correlation between the decrease in sIgE and the clinical response has been found [57, 58]. In several studies, the change in the sIgE-to-total IgE ratio correlates with the clinical effect of AIT after therapy [59, 60]; however, these results were not reproduced in a randomized trial [61].

Considering the ease of measuring IgE, this biomarker is currently considered one of the candidates for assessing AIT efficacy; however, studies must validate this method.

IgG and IgA

Levels of IgG and IgA can be also monitored during AIT using simple laboratory methods. Studies have demonstrated an increase in allergen-specific IgG1 and IgG4 levels up to a hundredfold during AIT compared with the initial levels; however, no correlation with clinical response to therapy has been found [62–64]. Thus, the assessment of the increase in serum IgG and IgG4 levels was suggested to monitor patients' adherence to treatment because the progressive increase in these indicators reflects high allergen exposure [65]. A decrease in the sIgE-to-sIgG4 ratio during subcutaneous AIT was associated with a reduced risk of the development of local reactions; however, the results obtained have not been reproduced in other studies [4].

The IgG-mediated inhibition of IgE detected by flow cytometry (flow cytometry-based assay, i.e., IgE facilitated allergen binding [FAB]) is another promising biomarker [66]. This assay determines the ability of the serum of patients receiving AIT to inhibit FcεRII-mediated binding of allergen–IgE complexes to B-lymphocytes because of allergen-specific IgG, IgA, and IgD blocking B-cell antigen presentation to T-helper cells. Thus, the enzyme-linked immunosorbent-FAB (ELIFAB) assay, a simpler laboratory method, can be employed to monitor the same biomarker [67]. These methods characterize the functional activity of serum, and according to a few studies, a moderate correlation was found between the clinical effect of AIT and these biomarkers [54, 67].

The levels of local sIgG and sIgA in secretions must be assessed because they characterize the change in the direction of the immune response in target organs after AIT. Certain studies have demonstrated that AIT leads to an increase in the level of sIgG (including sIgG4) in nasal secretions and saliva, which was also associated with the clinical effect [20, 68]. Unlike subcutaneous AIT, sublingual AIT induced sIgA production by the cells of the nasal mucosa [34].

The study of these local biomarkers is promising because of the availability of laboratory methods of enzyme immunoassay and direct manifestation of the immune response in the main target organ in respiratory allergies.

Basophil activation

Basophil activation is an important indicator. It can be assessed using flow cytometry with surface markers CD63 and CD203c [69]. CD63 is a marker of basophil degranulation. CD203c is a specific marker of IL-3-mediated basophil activation. Diamine oxidase, which stains intracellularly with phycoerythrin, can be examined to investigate the activation of basophils. Diamine oxidase binds strongly to its substrate histamine in cells; thus, the stimulation of basophils, and their degranulation upon interacting with the allergen decreased intracellular diamine oxidase in proportion to histamine release.

Studies have demonstrated a relationship between the decrease in basophil activation and the development of a stable clinical effect of AIT [70, 71].

Cytokines and chemokines

Given that AIT leads to the polarization of the immune response, changes in the levels of Th2 cytokines (IL-4, IL-13, and IL-9), pro-inflammatory cytokines (IL-17, eotaxin, and TNF-α), Th1 cytokines (IFN-γ and IL-12) and regulatory cytokines (IL-10 and TGF-β) can be assessed during AIT to evaluate its efficacy [25]. However, studies to date have shown varying results. Some studies have shown an increase in gene expression levels and serum levels of Th1 cytokines [62, 72–76], whereas others have shown no such changes [77, 78]. Likewise, no clear relationship was found between changes in cytokines and clinical outcomes. Studies have

shown an increase in chemokine CCR4 [79] and apolipoprotein A-IV [80] and changes in complement components [81, 82], eotaxin [79, 83], and leptin [84]. However, the changes in these substances did not demonstrate a clear correlation with the clinical effect of AIT.

Although no relationship between the changes in serum cytokines and the clinical effect of AIT has been identified, the assessment of the tissue cytokine profile is a more promising line of research [83, 85]. A study demonstrated a statistically significant decrease in Th2 cytokines and chemokines in nasal secretion after the allergen provocation test in patients receiving AIT [83].

Metabolic biomarkers

A prospective study examined the changes in serum metabolome during sublingual AIT with house dust mite allergens. In patients with high treatment efficacy, a change in the levels of metabolites such as lactic acid, ornithine, linoleic acid, creatinine, arachidonic acid, and sphingosine was demonstrated 3 years after therapy initiation [86]. In another metabolomic study, exchange reactions of arachidonic and linoleic acids and related changes in the levels of metabolites 13-HODE, 9-HPODE, 5(S)-HETE, 8S(S)-HETE, 11(S)-HETE, 15(S)-HETE, and 11-hydro TXB2 also correlated with the efficacy of subcutaneous AIT with house dust mite allergens [87].

Other cellular and molecular biomarkers

Phenotypic markers of T-cells (Th2, Treg, Tfh/Tfr, and Th1-cells), DCs, and Bregs, detected by flow cytometry, can be used as cellular biomarkers of the clinical efficacy of AIT. Studies have shown a modification of surface markers of these cells during AIT and a correlation between these modifications and the clinical effect. However, no significant results were obtained in studies using these biomarkers as predictors of clinical response and thus identifying responders to therapy [62, 83, 88]. In addition, when assessing a spectrum of markers with flow cytometry, many sample preparation conditions must be achieved for the reliability and reproducibility of the results.

Depending on the spectrum of molecular markers expressed by DCs, their ability to induce T-cell differentiation was evaluated. DCregs express C1q and FcγRIII and promote Treg development [13], whereas DC2 express CD141, GATA-3, OX40 ligand, and RIPK4 and promote the polarization of naive T-cells toward Th2 lymphocytes [89]. The expression of these biomarkers in peripheral mononuclear cells can be assessed during AIT. During sublingual AIT with grass pollen allergens, the change in molecular markers of DCs after 2 and 4 months of therapy correlated with the clinical effect of AIT. The use of these five biomarkers in the analysis will help with the identification of clinical responders and non-responders [89, 90].

AIT changes the methylation patterns of genes, and the products of these genes are involved in the pathogenesis of allergic reactions. This indicator can be a potential

biomarker of the clinical efficacy of AIT if the relationship between AIT efficacy and changes in gene methylation during AIT will be established [27, 31, 91]. microRNA (miRNA) molecules and their effect on gene regulation are another candidate epigenetic marker. miR-3935 binds to the mRNA region encoding the prostaglandin EP3 receptor, inhibiting its expression. Sputum miR-3935 increased in patients with allergic asthma following AIT with grass allergens [92].

In vivo biomarkers

Provocation tests performed before and after AIT can be used as in vivo biomarkers. Provocation tests include subcutaneous and intradermal tests and nasal, conjunctival, and bronchial provocation tests [4]. The intensity of the allergic reaction following intradermal and nasal tests with grass pollen allergens decreased following subcutaneous and sublingual AIT. A correlation was also noted between symptom intensity after the provocation test and during the pollen season of causative plants [21, 83]. However, in vivo biomarkers do not have a predictive function and can only be used for the retrospective assessment of therapy efficacy [22].

CONCLUSION

AIT, a unique method of allergy therapy, can change the nature of the immune response and the clinical course of the disease. Cellular and molecular mechanisms of AIT must be examined not only from the fundamental medical science standpoint but also from that of routine clinical practice. A deep understanding of AIT mechanisms that affect various links in the pathogenesis of an allergic reaction opens up opportunities for exploring the associations between certain biomarkers and the clinical effect of AIT. It also helps in providing a personalized approach to therapy prescription and monitoring the efficacy of treatment over time. However, the currently described biomarkers have candidate status, and none of them are widely used in actual clinical practice. Thus, possible ways to determine AIT efficacy must be further evaluated. Reproducible research methods that would make it possible to implement the data obtained in scientific laboratories into the routine clinical practice of allergologists are warranted.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The article had no sponsorship.

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 — analysis of literary sources and editing an article.

REFERENCES

1. Federal clinical guidelines for allergen-specific immunotherapy. Russian Association of Allergology and Clinical Immunology; 2013. (In Russ). Available from: <https://raaci.ru/dat/pdf/7asit.pdf>. Accessed: 15.02.2023.
2. Muraro A, Roberts G. Translating knowledge into clinical practice Allergen Immunotherapy Guidelines Part 1: Systematic reviews. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), 2017. 192 p.
3. Gushchin IS, Kurbacheva OM. Allergy and allergen-specific immunotherapy. Moscow: Farmus Print Media; 2010. (In Russ).
4. Shamji MH, Kappen JH, 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
5. Sözüner ZC, Mungan D, Cevhertas L. Tolerance mechanisms in allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(6):591–601. doi: 10.1097/ACI.0000000000000693
6. Kanagaratham C, Ansari Y, Lewis O, et al. 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
7. Schmid J, Würtzen P, 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
8. Eljaszewicz A, Ruchti F, Radzikowska U, et al. Trained immunity and tolerance in innate lymphoid cells, monocytes, and dendritic cells during allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(5):1865–1877. doi: 10.1016/J.JACI.2020.08.042
9. Wen H, Qu L, Zhang Y, et al. A dendritic cells-targeting nano-vaccine by coupling polylactic-co-glycolic acid-encapsulated allergen with mannan induces regulatory T cells. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(9):777–787. doi:10.1159/000512872
10. Sirvent S, Soria I, Cirauqui C, et al. Novel vaccines targeting dendritic cells by coupling allergoids to nonoxidized mannan enhance allergen uptake and induce functional regulatory T cells through programmed death ligand 1. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138(2):558–567.e11. doi: 10.1016/J.JACI.2016.02.029
11. Soria I, López-Relaño J, Viñuela M, et al. Oral myeloid cells uptake allergoids coupled to mannan driving Th1/Treg responses upon sublingual delivery in mice. *Allergy*. 2018;73(4):875–884. doi: 10.1111/ALL.13396
12. Benito-Villalvilla C, Pérez-Diego M, Angelina A, et al. Allergoid-mannan conjugates imprint tolerogenic features in human macrophages. *Allergy*. 2022;77(1):320–323. doi: 10.1016/J.JACI.2021.06.012
13. Zimmer A, Bouley J, Le Mignon M, et al. A regulatory dendritic cell signature correlates with the clinical efficacy of allergen-specific sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(4):1020–1030. doi: 10.1016/J.JACI.2012.02.014
14. Starchenka S, Heath M, Lineberry A, et al. Transcriptome analysis and safety profile of the early-phase clinical response to an adjuvanted grass allergoid immunotherapy. *World Allergy Organ*. 2019;12(11):100087. doi: 10.1016/J.WAOJOU.2019.100087
15. López J, Imam M, Satitsuksano P, et al. Mechanisms and biomarkers of successful allergen-specific immunotherapy. *Asia Pac Allergy*. 2022;12(4):e45. doi: 10.5415/apallergy.2022.12.e45
16. Wambre E, Delong J, James E, et al. Differentiation stage determines pathologic and protective allergen-specific CD4+ T-cell outcomes during specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):544–551.e1–7. doi: 10.1016/J.JACI.2011.08.034
17. Wambre E, Delong J, James E, et al. Specific immunotherapy modifies allergen-specific CD4(+) T-cell responses in an epitope-dependent manner. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):872–879.e7. doi: 10.1016/J.JACI.2013.10.054
18. Wambre E. Effect of allergen-specific immunotherapy on CD4+ T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(6):581–587. doi: 10.1097/ACI.0000000000000216
19. Dolch A, Kunz S, Dorn B, et al. IL-10 signaling in dendritic cells is required for tolerance induction in a murine model of allergic airway inflammation. *Eur J Immunol*. 2019;49(2):302–312. doi: 10.1002/EJI.201847883
20. Scadding G, Calderon M, Shamji M, et al. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: The GRASS randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317(6):615–625. doi: 10.1001/JAMA.2016.21040
21. Renand A, Shamji M, Harris K, et al. Synchronous immune alterations mirror clinical response during allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1750–1760.e1. doi: 10.1016/J.JACI.2017.09.041
22. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1485–1498. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.010
23. Zemmour D, Zilionis R, Kiner E, et al. Single-cell gene expression reveals a landscape of regulatory T cell phenotypes shaped by the TCR. *Nat Immunol*. 2018;19(3):291–301. doi: 10.1038/S41590-018-0051-0
24. Scadding G, Shamji M, Jacobson M, et al. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40(4):598–606. doi: 10.1111/J.1365-2222.2010.03462.X
25. Van de Veen W, Akdis M. Tolerance mechanisms of allergen immunotherapy. *Allergy*. 2020;75(5):1017–1018. doi: 10.1111/ALL.14126
26. Boonpiyathad T, van de Veen W, Wirz O, et al. Role of Der p 1-specific B cells in immune tolerance during 2 years of house dust mite-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):1077–1086.e10. doi: 10.1016/J.JACI.2018.10.061
27. Wang CM, Chang CB, Wu SF. Differential DNA methylation in allergen-specific immunotherapy of asthma. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(9):1017–1018. doi: 10.1038/s41423-020-0476-x
28. Timoshenko DO, Kofiadi IA, Gudima GO, Kurbacheva OM. Epigenetics of bronchial asthma. *Immunologiya*. 2021;42(2):93–101. (In Russ). doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-2-93-101
29. Swamy R, Reshamwala N, Hunter T, et al. Epigenetic modifications and improved regulatory T-cell function in subjects undergoing dual sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):215–224.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2012.04.021
30. Syed A, Garcia M, Lyu S, et al. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3). *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):500–510. doi: 10.1016/J.JACI.2013.12.1037
31. Wang C, Chang C, Chan M, et al. Dust mite allergen-specific immunotherapy increases IL4 DNA methylation and induces Der p-specific T cell tolerance in children with allergic asthma. *Cell Mol Immunol*. 2018;15(11):963–972. doi: 10.1038/CMI.2017.26

32. Shamji M, Layhadi J, Achkova D, et al. Role of IL-35 in sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3): 1131–1142.e4. doi: 10.1016/J.JACI.2018.06.041
33. Rigas D, Lewis G, Aron J, et al. Type 2 innate lymphoid cell suppression by regulatory T cells attenuates airway hyperreactivity and requires inducible T-cell costimulator-inducible T-cell costimulator ligand interaction. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(5): 1468–1477.e2. doi: 10.1016/J.JACI.2016.08.034
34. Shamji M, Larson D, Eifan A, et al. Differential induction of allergen-specific IgA responses following timothy grass subcutaneous and sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(4):1061–1071.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.030
35. Shamji M, Valenta R, Jardetzky T, et al. The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease. *Allergy*. 2021;76(12): 3627–3641. doi: 10.1111/ALL.14908
36. Van de Veen W, Akdis M. Role of IgG4 in IgE-mediated allergic responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(5):1434–1435. doi: 10.1016/J.JACI.2016.07.022
37. Orengo J, Radin A, Kamat V, et al. Treating cat allergy with monoclonal IgG antibodies that bind allergen and prevent IgE engagement. *Nat Commun*. 2018;9(1):1421. doi: 10.1038/S41467-018-03636-8
38. Kolfsohn M, Schuurman J, Losen M, et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science*. 2007;317(5844):1554–1557. doi: 10.1126/SCIENCE.1144603
39. Heeringa J, McKenzie C, Varese N, et al. Induction of IgG2 and IgG4 B-cell memory following sublingual immunotherapy for ryegrass pollen allergy. *Allergy*. 2020;75(5):1121–1132. doi: 10.1111/ALL.14073
40. Boonpiyathad T, Pradubongsa P, Mitthamsiri W, et al. Allergen-specific immunotherapy boosts allergen-specific IgD production in house dust mite-sensitized asthmatic patients. *Allergy*. 2020;75(6):1457–1460. doi: 10.1111/ALL.14133
41. Satitsuksanoa P, Daanje M, Akdis M, et al. Biology and dynamics of B cells in the context of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2021;76(6):1707–1717. doi: 10.1111/ALL.14684
42. Jansen K, Cevhertas L, Ma S, et al. Regulatory B cells, A to Z. *Allergy*. 2021;76(9):2699–2715. doi: 10.1111/ALL.14763
43. Ma S, Satitsuksanoa P, Jansen K, et al. B regulatory cells in allergy. *Immunol Rev*. 2021;299(1):10–30. doi: 10.1111/IMR.12937
44. Van de Veen W, Stanic B, Yaman G, et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1204–1212. doi: 10.1016/J.JACI.2013.01.014
45. Boonpiyathad T, Meyer N, Moniuszko M, et al. High-dose bee venom exposure induces similar tolerogenic B-cell responses in allergic patients and healthy beekeepers. *Allergy*. 2017;72(3): 407–415. doi: 10.1111/ALL.12966
46. Wang S, Xia P, Chen Y, et al. Regulatory innate lymphoid cells control innate intestinal inflammation. *Cell*. 2017;171(1):201–216.e18. doi: 10.1016/J.CELL.2017.07.027
47. Morita H, Kubo T, Rückert B, et al. Induction of human regulatory innate lymphoid cells from group 2 innate lymphoid cells by retinoic acid. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):2190–2201.e9. doi: 10.1016/J.JACI.2018.12.1018
48. Golebski K, Layhadi J, Sahiner U, et al. Induction of IL-10-producing type 2 innate lymphoid cells by allergen immunotherapy is associated with clinical response. *Immunity*. 2021;54(2): 291–307.e7. doi: 10.1016/J.IMMUNI.2020.12.013
49. Federal clinical guidelines for allergic rhinitis diagnosis and management. 2020. (In Russ). Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/261_1. Accessed: 15.02.2023.
50. Federal clinical guidelines for bronchial asthma diagnosis and management. 2021. (In Russ). Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/359_2. Accessed: 15.02.2023.
51. Shamji MH, Ljørring C, Würtzen PA. Predictive biomarkers of clinical efficacy of allergen-specific immunotherapy: How to proceed. *Immunotherapy*. 2013;5(3):203–206. doi: 10.2217/imt.13.6
52. Muraro A., Roberts G. Translating knowledge into clinical practice Allergen Immunotherapy Guidelines Part 2: Systematic reviews. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), 2017. 190 p.
53. Timoshenko DO, Pavlova KS, Kurbacheva OM, Ilina NI. Molecular allergology place in allergen-specific immunotherapy. *Russ J Allergy*. 2022;19(3):336–345. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1572
54. Shamji M, Ljørring C, Francis J, et al. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy. *Allergy*. 2012;67(2): 217–226. doi: 10.1111/J.1398-9995.2011.02745.X
55. Dahl R, Kapp A, Colombo G, et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):512–518.e2. doi: 10.1016/J.JACI.2007.10.039
56. Gleich G, Zimmermann E, Henderson L, et al. Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: A six-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;70(4):261–271. doi: 10.1016/0091-6749(82)90062-8
57. Pilette C, Nouri-Aria K, Jacobson M, et al. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF- β expression. *J Immunol*. 2007;178(7):4658–4666. doi: 10.4049/JIMMUNOL.178.7.4658
58. Nouri-Aria K, Wachholz P, Francis J, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol*. 2004;172(5):3252–3259. doi: 10.4049/JIMMUNOL.172.5.3252
59. Di Lorenzo G, Mansueto P, Pacor M, et al. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(5): 1103–1110.1110.e1-4. doi: 10.1016/J.JACI.2009.02.012
60. Fujimura T, Yonekura S, Horiguchi S, et al. Increase of regulatory T cells and the ratio of specific IgE to total IgE are candidates for response monitoring or prognostic biomarkers in 2-year sublingual immunotherapy (SLIT) for Japanese cedar pollinosis. *Clin Immunol*. 2011;139(1):65–74. doi: 10.1016/J.CLIM.2010.12.022
61. Würtzen P, Lund G, Lund K, et al. A double-blind placebo-controlled birch allergy vaccination study II: Correlation between inhibition of IgE binding, histamine release and facilitated allergen presentation. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(8):1290–1301. doi: 10.1111/J.1365-2222.2008.03020.X
62. Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, et al. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):707–713. doi: 10.1016/J.JACI.2007.06.013
63. Ciepiela O, Zawadzka-Krajewska A, Kotuła I, et al. sublingual immunotherapy for asthma: Affects T-cells but does not impact basophil activation. *Pediatric Allergy Immunol Pulmonol*. 2014;27(1):17–23. doi: 10.1089/PED.2014.0328

64. Schulten V, Tripple V, Seumois G, et al. Allergen-specific immunotherapy modulates the balance of circulating T_H and T_F cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):775–777.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.032
65. Atkinson A, Colburn W, DeGruttola V, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89–95. doi: 10.1067/MCP.2001.113989
66. Shamji M, Wilcock L, Wachholz P, et al. The IgE-facilitated allergen binding (FAB) assay: Validation of a novel flow-cytometric based method for the detection of inhibitory antibody responses. *J Immunol Methods*. 2006;317(1–2):71–79. doi: 10.1016/J.JIM.2006.09.004
67. Shamji M, Francis J, Würtzen P, et al. Cell-free detection of allergen-IgE cross-linking with immobilized phase CD23: Inhibition by blocking antibody responses after immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(4):1003–1005.e1–4. doi: 10.1016/J.JACI.2013.05.025
68. Liu J, Hu M, Tao X, et al. Salivary IgG4 levels contribute to assessing the efficacy of dermatophagoides pteronyssinus subcutaneous immunotherapy in children with asthma or allergic rhinitis. *J Clin Med*. 2023;12(4):1665. doi: 10.3390/JCM12041665
69. Knol E, Mul F, Jansen H, et al. Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88(3):328–338. doi: 10.1016/0091-6749(91)90094-5
70. Ebo D, Bridts C, Mertens C, et al. Analyzing histamine release by flow cytometry (HistaFlow): A novel instrument to study the degranulation patterns of basophils. *J Immunol Methods*. 2012;375(1–2):30–38. doi: 10.1016/j.jim.2011.09.003
71. Nullens S, Sabato V, Faber M, et al. Basophilic histamine content and release during venom immunotherapy: Insights by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*. 2013;84B(3):173–178. doi: 10.1002/CYTO.B.21084
72. Jutel M, Akdis M, Budak F, et al. IL-10 and TGF- β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol*. 2003;33(5):1205–1214. doi: 10.1002/EJI.200322919
73. Faith A, Richards D, Verhoef A, et al. Impaired secretion of interleukin-4 and interleukin-13 by allergen-specific T cells correlates with defective nuclear expression of NF-AT2 and jun B: relevance to immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(9):1209–1215. doi: 10.1046/J.1365-2222.2003.01748.X
74. Ebner C, Siemann U, Bohle B, et al. Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: Reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from TH2 to TH1 in T-cell clones specific for Phl p 1, a major grass pollen allergen. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(9):1007–1015. doi: 10.1111/J.1365-2222.1997.TB01252.X
75. Fanta C, Bohle B, Hirt W, et al. Systemic immunological changes induced by administration of grass pollen allergens via the oral mucosa during sublingual immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999;120(3):218–224. doi: 10.1159/000024270
76. Cosmi L, Santarlasci V, Angeli R, et al. Sublingual immunotherapy with Dermatophagoides monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon- γ - and interleukin-10-production. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(3):261–272. doi: 10.1111/J.1365-2222.2006.02429.X
77. Wachholz P, Nouri-Aria K, Wilson D, et al. Grass pollen immunotherapy for hayfever is associated with increases in local nasal but not peripheral Th1:Th2 cytokine ratios. *Immunology*. 2002;105(1):56–62. doi: 10.1046/J.1365-2567.2002.01338.X
78. Francis JN, Till SJ, Durham SR. Induction of IL-10+CD4+CD25+T cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(6):1255–1261. doi: 10.1067/mai.2003.1570
79. Plewako H, Holmberg K, Oancea I, et al. A follow-up study of immunotherapy-treated birch-allergic patients: Effect on the expression of chemokines in the nasal mucosa. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(7):1124–1131. doi: 10.1111/J.1365-2222.2008.03005.X
80. Makino Y, Noguchi E, Takahashi N, et al. Apolipoprotein A-IV is a candidate target molecule for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1163–1169.e5. doi: 10.1016/J.JACI.2010.06.031
81. Li H, Xu E, He M. Cytokine responses to specific immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis patients. *Inflammation*. 2015;38(6):2216–2223. doi: 10.1007/S10753-015-0204-3
82. Sakashita M, Yamada T, Imoto Y, et al. Long-term sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis and the levels of IL-17A and complement components 3a and 5a. *Cytokine*. 2015;75(1):181–185. doi: 10.1016/J.CYTO.2015.03.019
83. Scadding G, Eifan A, Lao-Araya M, et al. Effect of grass pollen immunotherapy on clinical and local immune response to nasal allergen challenge. *Allergy*. 2015;70(6):689–696. doi: 10.1111/ALL.12608
84. Ciprandi G, De Amici M, Murdaca G, et al. Adipokines and sublingual immunotherapy: Preliminary report. *Hum Immunol*. 2009;70(1):73–78. doi: 10.1016/J.HUMIMM.2008.10.001
85. Kirmaz C, Kirgiz O, Bayrak P, et al. Effects of allergen-specific immunotherapy on functions of helper and regulatory T cells in patients with seasonal allergic rhinitis. *Eur Cytokine Netw*. 2011;22(1):15–23. doi: 10.1684/ECN.2011.0277
86. Xie S, Jiang S, Zhang H, et al. Prediction of sublingual immunotherapy efficacy in allergic rhinitis by serum metabolomics analysis. *Int Immunopharmacol*. 2021;(90):107211. doi: 10.1016/J.INTIMP.2020.107211
87. Zheng P, Yan G, Zhang Y, et al. Metabolomics reveals process of allergic rhinitis patients with single- and double-species mite subcutaneous immunotherapy. *Metabolites*. 2021;11(9):613. doi: 10.3390/METABO11090613
88. Shamji M, Layhadi J, Perera-web A, et al. IL-35+ Regulatory T Cells suppress grass pollen-driven Th2 responses and are induced following grass pollen-specific sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):AB146. doi: 10.1016/J.JACI.2012.12.1182
89. Gueguen C, Bouley J, Moussu H, et al. Changes in markers associated with dendritic cells driving the differentiation of either TH2 cells or regulatory T cells correlate with clinical benefit during allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):545–558. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.015
90. O'Mahony L, Akdis CA, Eiwegger T. Innate mechanisms can predict successful allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):559–561. doi: 10.1016/J.JACI.2015.10.047
91. Wang C, Chang C, Lee S, et al. Differential DNA methylation profiles of peripheral blood mononuclear cells in allergic asthmatic children following dust mite immunotherapy. *J Microbiol Immunol Inf*. 2020;53(6):986–995. doi: 10.1016/j.jmii.2020.06.004
92. Jakwerth C, Chaker A, Gueth F, et al. Sputum microRNA-screening reveals Prostaglandin EP3 receptor as selective target in allergen-specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(12):1577–1591. doi: 10.1111/CEA.14013

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллергенспецифической иммунотерапии. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2013. Режим доступа: <https://raaci.ru/dat/pdf/7asit.pdf>. Дата обращения: 15.02.2023.
2. Muraro A., Roberts G. Translating knowledge into clinical practice Allergen Immunotherapy Guidelines Part 1: Systematic reviews. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), 2017. 192 p.
3. Гуцин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. Москва: Фармус Принт Медиа, 2010.
4. Shamji M., Kappen J. H., 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
5. Sözen Z.C., Mungan D., Cevhertas L. Tolerance mechanisms in allergen immunotherapy // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 20, N 6. P. 591–601. doi: 10.1097/ACI.0000000000000693
6. Kanagaratham C., Ansari Y., Lewis O., et al. IgE and IgG antibodies as regulators of mast cell and basophil functions in food allergy // *Front Immunol*. 2020. N 11. P. 603050. doi: 10.3389/fimmu.2020.603050
7. Schmid J., Würtzen P., 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
8. Eljaszewicz A., Rucht F., Radzikowska U., et al. Trained immunity and tolerance in innate lymphoid cells, monocytes, and dendritic cells during allergen-specific immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2021. Vol. 147, N 5. P. 1865–1877. doi: 10.1016/J.JACI.2020.08.042
9. Wen H., Qu L., Zhang Y., et al. A dendritic cells-targeting nano-vaccine by coupling polylactic-co-glycolic acid-encapsulated allergen with mannan induces regulatory T cells // *Int Arch Allergy Immunol*. 2021. Vol. 182, N 9. P. 777–787. doi: 10.1159/000512872
10. Sirvent S., Soria I., Cirauqui C., et al. Novel vaccines targeting dendritic cells by coupling allergoids to nonoxidized mannan enhance allergen uptake and induce functional regulatory T cells through programmed death ligand 1 // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 138, N 2. P. 558–567.e11. doi: 10.1016/J.JACI.2016.02.029
11. Soria I., López-Relaño J., Viñuela M., et al. Oral myeloid cells uptake allergoids coupled to mannan driving Th1/Treg responses upon sublingual delivery in mice // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 4. P. 875–884. doi: 10.1111/ALL.13396
12. Benito-Villalvilla C., Pérez-Diego M., Angelina A., et al. Allergoid-mannan conjugates imprint tolerogenic features in human macrophages // *Allergy*. 2022. Vol. 77, N 1. P. 320–323. doi: 10.1016/J.JACI.2021.06.012
13. Zimmer A., Bouley J., Le Mignon M., et al. A regulatory dendritic cell signature correlates with the clinical efficacy of allergen-specific sublingual immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 129, N 4. P. 1020–1030. doi: 10.1016/J.JACI.2012.02.014
14. Starchenka S., Heath M., Lineberry A., et al. Transcriptome analysis and safety profile of the early-phase clinical response to an adjuvanted grass allergoid immunotherapy // *World Allergy Organ*. 2019. Vol. 12, N 11. P. 100087. doi: 10.1016/J.WAOJOU.2019.100087
15. López J., Imam M., Satitsuksano P., et al. Mechanisms and biomarkers of successful allergen-specific immunotherapy // *Asia Pac Allergy*. 2022. Vol. 12, N 4. P. e45. doi: 10.5415/apallergy.2022.12.e45
16. Wambre E., Delong J., James E., et al. Differentiation stage determines pathologic and protective allergen-specific CD4+ T-cell outcomes during specific immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 129, N 2. P. 544–551.e1-7. doi: 10.1016/J.JACI.2011.08.034
17. Wambre E., Delong J., James E., et al. Specific immunotherapy modifies allergen-specific CD4(+) T-cell responses in an epitope-dependent manner // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 133, N 3. P. 872–879.e7. doi: 10.1016/J.JACI.2013.10.054
18. Wambre E. Effect of allergen-specific immunotherapy on CD4+ T cells // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 15, N 6. P. 581–587. doi: 10.1097/ACI.0000000000000216
19. Dolch A., Kunz S., Dorn B., et al. IL-10 signaling in dendritic cells is required for tolerance induction in a murine model of allergic airway inflammation // *Eur J Immunol*. 2019. Vol. 49, N 2. P. 302–312. doi: 10.1002/EJI.201847883
20. Scadding G., Calderon M., Shamji M., et al. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: The GRASS randomized clinical trial // *JAMA*. 2017. Vol. 317, N 6. P. 615–625. doi: 10.1001/JAMA.2016.21040
21. Renand A., Shamji M., Harris K., et al. Synchronous immune alterations mirror clinical response during allergen immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 5. P. 1750–1760.e1. doi: 10.1016/J.JACI.2017.09.041
22. Shamji M.H., Durham S.R. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 140, N 6. P. 1485–1498. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.010
23. Zemmour D., Zilionis R., Kiner E., et al. Single-cell gene expression reveals a landscape of regulatory T cell phenotypes shaped by the TCR // *Nat Immunol*. 2018. Vol. 19, N 3. P. 291–301. doi: 10.1038/S41590-018-0051-0
24. Scadding G., Shamji M., Jacobson M., et al. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells // *Clin Exp Allergy*. 2010. Vol. 40, N 4. P. 598–606. doi: 10.1111/J.1365-2222.2010.03462.X
25. Van de Veen W., Akdis M. Tolerance mechanisms of allergen immunotherapy // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 5. P. 1017–1018. doi: 10.1111/ALL.14126
26. Boonpiyathad T., van de Veen W., Wirz O., et al. Role of Der p 1-specific B cells in immune tolerance during 2 years of house dust mite-specific immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 143, N 3. P. 1077–1086.e10. doi: 10.1016/J.JACI.2018.10.061
27. Wang C.M., Chang C.B., Wu S.F. Differential DNA methylation in allergen-specific immunotherapy of asthma // *Cell Mol Immunol*. 2020. Vol. 17, N 9. P. 1017–1018. doi: 10.1038/s41423-020-0476-x
28. Тимошенко Д.О., Кофиади И.А., Гудима Г.О., Курбачева О.М. Эпигенетика бронхиальной астмы // *Иммунология*. 2021. Т. 42. № 2. С. 93–101. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-2-93-101
29. Swamy R., Reshamwala N., Hunter T., et al. Epigenetic modifications and improved regulatory T-cell function in subjects undergoing dual sublingual immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 130, N 1. P. 215–224.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2012.04.021

30. Syed A., Garcia M., Lyu S., et al. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3) // *J Allergy Clin Immunol.* 2014. Vol. 133, N 2. P. 500–510. doi: 10.1016/J.JACI.2013.12.1037
31. Wang C., Chang C., Chan M., et al. Dust mite allergen-specific immunotherapy increases IL4 DNA methylation and induces Der p-specific T cell tolerance in children with allergic asthma // *Cell Mol Immunol.* 2018. Vol. 15, N 11. P. 963–972. doi: 10.1038/CMI.2017.26
32. Shamji M., Layhadi J., Achkova D., et al. Role of IL-35 in sublingual allergen immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol.* 2019. Vol. 143, N 3. P. 1131–1142.e4. doi: 10.1016/J.JACI.2018.06.041
33. Rigas D., Lewis G., Aron J., et al. Type 2 innate lymphoid cell suppression by regulatory T cells attenuates airway hyperreactivity and requires inducible T-cell costimulator-inducible T-cell costimulator ligand interaction // *J Allergy Clin Immunol.* 2017. Vol. 139, N 5. P. 1468–1477.e2. doi: 10.1016/J.JACI.2016.08.034
34. Shamji M., Larson D., Eifan A., et al. Differential induction of allergen-specific IgA responses following timothy grass subcutaneous and sublingual immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol.* 2021. Vol. 148, N 4. P. 1061–1071.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.030
35. Shamji M., Valenta R., Jardetzky T., et al. The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease // *Allergy.* 2021. Vol. 76, N 12. P. 3627–3641. doi: 10.1111/ALL.14908
36. Van de Veen W., Akdis M. Role of IgG4 in IgE-mediated allergic responses // *J Allergy Clin Immunol.* 2016. Vol. 138, N 5. P. 1434–1435. doi: 10.1016/J.JACI.2016.07.022
37. Orengo J., Radin A., Kamat V., et al. Treating cat allergy with monoclonal IgG antibodies that bind allergen and prevent IgE engagement // *Nat Commun.* 2018. Vol. 9, N 1. P. 1421. doi: 10.1038/S41467-018-03636-8
38. Kolfshoten M., Schuurman J., Losen M., et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange // *Science.* 2007. Vol. 317, N 5844. P. 1554–1557. doi: 10.1126/SCIENCE.1144603
39. Heeringa J., McKenzie C., Varese N., et al. Induction of IgG2 and IgG4 B-cell memory following sublingual immunotherapy for ryegrass pollen allergy // *Allergy.* 2020. Vol. 75, N 5. P. 1121–1132. doi: 10.1111/ALL.14073
40. Boonpiyathad T., Pradubongsa P., Mitthamsiri W., et al. Allergen-specific immunotherapy boosts allergen-specific IgD production in house dust mite-sensitized asthmatic patients // *Allergy.* 2020. Vol. 75, N 6. P. 1457–1460. doi: 10.1111/ALL.14133
41. Satitsuksanoa P., Daanje M., Akdis M., et al. Biology and dynamics of B cells in the context of IgE-mediated food allergy // *Allergy.* 2021. Vol. 76, N 6. P. 1707–1717. doi: 10.1111/ALL.14684
42. Jansen K., Cevhertas L., Ma S., et al. Regulatory B cells, A to Z // *Allergy.* 2021. Vol. 76, N 9. P. 2699–2715. doi: 10.1111/ALL.14763
43. Ma S., Satitsuksanoa P., Jansen K., et al. B regulatory cells in allergy // *Immunol Rev.* 2021. Vol. 299, N 1. P. 10–30. doi: 10.1111/IMR.12937
44. Van de Veen W., Stanic B., Yaman G., et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses // *J Allergy Clin Immunol.* 2013. Vol. 131, N 4. P. 1204–1212. doi: 10.1016/J.JACI.2013.01.014
45. Boonpiyathad T., Meyer N., Moniuszko M., et al. High-dose bee venom exposure induces similar tolerogenic B-cell responses in allergic patients and healthy beekeepers // *Allergy.* 2017. Vol. 72, N 3. P. 407–415. doi: 10.1111/ALL.12966
46. Wang S., Xia P., Chen Y., et al. Regulatory innate lymphoid cells control innate intestinal inflammation // *Cell.* 2017. Vol. 171, N 1. P. 201–216.e18. doi: 10.1016/J.CELL.2017.07.027
47. Morita H., Kubo T., Rückert B., et al. Induction of human regulatory innate lymphoid cells from group 2 innate lymphoid cells by retinoic acid // *J Allergy Clin Immunol.* 2019. Vol. 143, N 6. P. 2190–2201.e9. doi: 10.1016/J.JACI.2018.12.1018
48. Golebski K., Layhadi J., Sahiner U., et al. Induction of IL-10-producing type 2 innate lymphoid cells by allergen immunotherapy is associated with clinical response // *Immunity.* 2021. Vol. 54, N 2. P. 291–307.e7. doi: 10.1016/J.IMMUNI.2020.12.013
49. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1. Дата обращения: 15.02.2023.
50. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2. Дата обращения: 15.02.2023.
51. Shamji M.H., Ljørring C., Würtzen P.A. Predictive biomarkers of clinical efficacy of allergen-specific immunotherapy: How to proceed // *Immunotherapy.* 2013. Vol. 5, N 3. P. 203–206. doi: 10.2217/imt.13.6
52. Muraro A., Roberts G. Translating knowledge into clinical practice Allergen Immunotherapy Guidelines Part 2: Systematic reviews. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), 2017. 190 p.
53. 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: 10.36691/RJA1572
54. Shamji M., Ljørring C., Francis J., et al. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy // *Allergy.* 2012. Vol. 67, N 2. P. 217–226. doi: 10.1111/J.1398-9995.2011.02745.X
55. Dahl R., Kapp A., Colombo G., et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years // *J Allergy Clin Immunol.* 2008. Vol. 121, N 2. P. 512–518.e2. doi: 10.1016/J.JACI.2007.10.039
56. Gleich G., Zimmermann E., Henderson L., et al. Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: A six-year prospective study // *J Allergy Clin Immunol.* 1982. Vol. 70, N 4. P. 261–271. doi: 10.1016/0091-6749(82)90062-8
57. Pilette C., Nouri-Aria K., Jacobson M., et al. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF- β expression // *J Immunol.* 2007. Vol. 178, N 7. P. 4658–4666. doi: 10.4049/JIMMUNOL.178.7.4658
58. Nouri-Aria K., Wachholz P., Francis J., et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity // *J Immunol.* 2004. Vol. 172, N 5. P. 3252–3259. doi: 10.4049/JIMMUNOL.172.5.3252
59. Di Lorenzo G., Mansueto P., Pacor M., et al. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol.* 2009. Vol. 123, N 5. P. 1103–1110. doi: 10.1016/J.JACI.2009.02.012

60. Fujimura T., Yonekura S., Horiguchi S., et al. Increase of regulatory T cells and the ratio of specific IgE to total IgE are candidates for response monitoring or prognostic biomarkers in 2-year sublingual immunotherapy (SLIT) for Japanese cedar pollinosis // *Clin Immunol*. 2011. Vol. 139, N 1. P. 65–74. doi: 10.1016/J.CLIM.2010.12.022
61. Würtzen P., Lund G., Lund K., et al. A double-blind placebo-controlled birch allergy vaccination study II: Correlation between inhibition of IgE binding, histamine release and facilitated allergen presentation // *Clin Exp Allergy*. 2008. Vol. 38, N 8. P. 1290–1301. doi: 10.1111/J.1365-2222.2008.03020.X
62. Bohle B., Kinaciyan T., Gerstmayr M., et al. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation // *J Allergy Clin Immunol*. 2007. Vol. 120, N 3. P. 707–713. doi: 10.1016/J.JACI.2007.06.013
63. Ciepiela O., Zawadzka-Krajewska A., Kotuła I., et al. Sublingual immunotherapy for asthma: Affects T-cells but does not impact basophil activation // *Pediatric Allergy Immunol Pulmonol*. 2014. Vol. 27, N 1. P. 17–23. doi: 10.1089/PED.2014.0328
64. Schulten V., Tripple V., Seumois G., et al. Allergen-specific immunotherapy modulates the balance of circulating Tfh and Tfr cells // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 2. P. 775–777.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.032
65. Atkinson A., Colburn W., DeGruttola V., et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework // *Clin Pharmacol Ther*. 2001. Vol. 69, N 3. P. 89–95. doi: 10.1067/MCP.2001.113989
66. Shamji M., Wilcock L., Wachholz P., et al. The IgE-facilitated allergen binding (FAB) assay: Validation of a novel flow-cytometric based method for the detection of inhibitory antibody responses // *J Immunol Methods*. 2006. Vol. 317, N 1-2. P. 71–79. doi: 10.1016/J.JIM.2006.09.004
67. Shamji M., Francis J., Würtzen P., et al. Cell-free detection of allergen-IgE cross-linking with immobilized phase CD23: Inhibition by blocking antibody responses after immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 132, N 4. P. 1003–1005.e1-4. doi: 10.1016/J.JACI.2013.05.025
68. Liu J., Hu M., Tao X., et al. Salivary IgG4 levels contribute to assessing the efficacy of dermatophagoides pteronyssinus subcutaneous immunotherapy in children with asthma or allergic rhinitis // *J Clin Med*. 2023. Vol. 12, N 4. P. 1665. doi: 10.3390/JCM12041665
69. Knol E., Mul F., Jansen H., et al. Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435 // *J Allergy Clin Immunol*. 1991. Vol. 88, N 3. P. 328–338. doi: 10.1016/0091-6749(91)90094-5
70. Ebo D., Bridts C., Mertens C., et al. Analyzing histamine release by flow cytometry (HistaFlow): A novel instrument to study the degranulation patterns of basophils // *J Immunol Methods*. 2012. Vol. 375, N 1-2. P. 30–38. doi: 10.1016/j.jim.2011.09.003
71. Nullens S., Sabato V., Faber M., et al. Basophilic histamine content and release during venom immunotherapy: Insights by flow cytometry // *Cytometry B Clin Cytom*. 2013. Vol. 84B, N 3. P. 173–178. doi: 10.1002/CYTO.B.21084
72. Jutel M., Akdis M., Budak F., et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy // *Eur J Immunol*. 2003. Vol. 33, N 5. P. 1205–1214. doi: 10.1002/EJI.200322919
73. Faith A., Richards D., Verhoef A., et al. Impaired secretion of interleukin-4 and interleukin-13 by allergen-specific T cells correlates with defective nuclear expression of NF-AT2 and jun B: Relevance to immunotherapy // *Clin Exp Allergy*. 2003. Vol. 33, N 9. P. 1209–1215. doi: 10.1046/J.1365-2222.2003.01748.X
74. Ebner C., Siemann U., Bohle B., et al. Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from TH2 to TH1 in T-cell clones specific for Phl p 1, a major grass pollen allergen // *Clin Exp Allergy*. 1997. Vol. 27, N 9. P. 1007–1015. doi: 10.1111/J.1365-2222.1997.TB01252.X
75. Fanta C., Bohle B., Hirt W., et al. Systemic immunological changes induced by administration of grass pollen allergens via the oral mucosa during sublingual immunotherapy // *Int Arch Allergy Immunol*. 1999. Vol. 120, N 3. P. 218–224. doi: 10.1159/000024270
76. Cosmi L., Santarlasci V., Angeli R., et al. Sublingual immunotherapy with Dermatophagoides monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon-gamma- and interleukin-10-production // *Clin Exp Allergy*. 2006. Vol. 36, N 3. P. 261–272. doi: 10.1111/J.1365-2222.2006.02429.X
77. Wachholz P., Nouri-Aria K., Wilson D., et al. Grass pollen immunotherapy for hayfever is associated with increases in local nasal but not peripheral Th1:Th2 cytokine ratios // *Immunology*. 2002. Vol. 105, N 1. P. 56–62. doi: 10.1046/J.1365-2567.2002.01338.X
78. Francis J.N., Till S.J., Durham S.R. Induction of IL-10+CD4+CD25+T cells by grass pollen immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2003. Vol. 111, N 6. P. 1255–1261. doi: 10.1067/mai.2003.1570
79. Plewako H., Holmberg K., Oancea I., et al. A follow-up study of immunotherapy-treated birch-allergic patients: effect on the expression of chemokines in the nasal mucosa // *Clin Exp Allergy*. 2008. Vol. 38, N 7. P. 1124–1131. doi: 10.1111/J.1365-2222.2008.03005.X
80. Makino Y., Noguchi E., Takahashi N., et al. Apolipoprotein A-IV is a candidate target molecule for the treatment of seasonal allergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2010. Vol. 126, N 6. P. 1163–1169.e5. doi: 10.1016/J.JACI.2010.06.031
81. Li H., Xu E., He M. Cytokine responses to specific immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis patients // *Inflammation*. 2015. Vol. 38, N 6. P. 2216–2223. doi: 10.1007/S10753-015-0204-3
82. Sakashita M., Yamada T., Imoto Y., et al. Long-term sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis and the levels of IL-17A and complement components 3a and 5a // *Cytokine*. 2015. Vol. 75, N 1. P. 181–185. doi: 10.1016/J.CYTO.2015.03.019
83. Scadding G., Eifan A., Lao-Araya M., et al. Effect of grass pollen immunotherapy on clinical and local immune response to nasal allergen challenge // *Allergy*. 2015. Vol. 70, N 6. P. 689–696. doi: 10.1111/ALL.12608
84. Ciprandi G., De Amici M., Murdaca G., et al. Adipokines and sublingual immunotherapy: Preliminary report // *Hum Immunol*. 2009. Vol. 70, N 1. P. 73–78. doi: 10.1016/J.HUMIMM.2008.10.001
85. Kirmaz C., Kirgiz O., Bayrak P., et al. Effects of allergen-specific immunotherapy on functions of helper and regulatory T cells in patients with seasonal allergic rhinitis // *Eur Cytokine Netw*. 2011. Vol. 22, N 1. P. 15–23. doi: 10.1684/ECN.2011.0277
86. Xie S., Jiang S., Zhang H., et al. Prediction of sublingual immunotherapy efficacy in allergic rhinitis by serum metabolomics analysis // *Int Immunopharmacol*. 2021. N 90. P. 107211. doi: 10.1016/J.INTIMP.2020.107211

87. Zheng P., Yan G., Zhang Y., et al. Metabolomics reveals process of allergic rhinitis patients with single- and double-species mite subcutaneous immunotherapy // *Metabolites*. 2021. Vol. 11, N 9. P. 613. doi: 10.3390/METABO11090613
88. Shamji M., Layhadi J., Perera-web A., et al. IL-35+ Regulatory T Cells suppress grass pollen-driven Th2 responses and are induced following grass pollen-specific sublingual immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 131, N 2. P. AB146. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.1182
89. Gueguen C., Bouley J., Moussu H., et al. Changes in markers associated with dendritic cells driving the differentiation of either TH2 cells or regulatory T cells correlate with clinical benefit during allergen immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137, N 2. P. 545–558. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.015
90. O'Mahony L., Akdis C.A., Eiwegger T. Innate mechanisms can predict successful allergy immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137, N 2. P. 559–561. doi: 10.1016/J.JACI.2015.10.047
91. Wang C., Chang C., Lee S., et al. Differential DNA methylation profiles of peripheral blood mononuclear cells in allergic asthmatic children following dust mite immunotherapy // *J Microbiol Immunol Inf*. 2020. Vol. 53, N 6. P. 986–995. doi: 10.1016/j.jmii.2020.06.004
92. Jakwerth C., Chaker A., Gueth F., et al. Sputum microRNA-screening reveals Prostaglandin EP3 receptor as selective target in allergen-specific immunotherapy // *Clin Exp Allergy*. 2021. Vol. 51, N 12. P. 1577–1591. doi: 10.1111/CEA.14013

AUTHORS' INFO

*** Daria O. Timoshenko;**

address: 24 Kashirskoe shosse, 115522 Moscow, 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

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, канд. мед. наук;

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

Курбачева Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор;

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

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA11546>

Хифенадин — антигистаминный препарат I поколения? Всё ли мы знаем...

Д.А. Сычев¹, Н.М. Ненашева¹, О.В. Себекина^{1, 2}, М.Ю. Передельская^{1, 2}¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация² Городская клиническая больница № 24, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Хифенадин разработан в 1970-х годах в лаборатории М.Д. Машковского и является одним из первых примеров создания нового класса неседативных антигистаминных препаратов полифункционального действия, объединяющего в себе высокую избирательную активность блокировать гистаминовые рецепторы 1-го типа, а также способность блокировать действие серотонина и усиливать активность гистаминазы в тканях.

Накоплен большой опыт применения хифенадина (по данным научных клинических исследований, а также в условиях реальной клинической практики): общее число пациентов, участвовавших в исследованиях, составило около 2000 человек. В исследованиях оценивались фармакокинетика, фармакодинамика, клиническая эффективность, безопасность препарата и его нежелательные эффекты. Результаты клинического изучения хифенадина показали высокую терапевтическую эффективность препарата при различных аллергических заболеваниях (аллергический ринит, атопический дерматит, хроническая крапивница).

Хифенадин отвечает современным требованиям к антигистаминным препаратам, однако остаётся открытым вопрос, к какому поколению препаратов можно отнести хифенадин с учётом всех его характеристик и клинических эффектов.

Ключевые слова: хифенадин; антигистаминные препараты; гистамин; гистаминовые рецепторы; классификация антигистаминных препаратов.

Как цитировать

Сычев Д.А., Ненашева Н.М., Себекина О.В., Передельская М.Ю. Хифенадин — антигистаминный препарат I поколения? Всё ли мы знаем... // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 2. С. 201–209. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA11546>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA11546>

Is Quifenadine an antihistamine of the first generation? Do we know everything...

Dmitry A. Sychev¹, Natalia M. Nenasheva¹, Oksana V. Sebekina^{1, 2}, Marina Yu. Peredelskaya^{1, 2}

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

² City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Quifenadine was developed in the 1970s in the laboratory of M.D. Mashkovsky and is one of the first examples of the creation of a new class of non-sedative antihistamine with polyfunctional action that combines high selective activity to block histamine receptor type 1 and the ability to block serotonin action and increase tissue histaminase activity.

There is a large experience in the use of quifenadine (based on scientific clinical studies and real clinical practice). The total number of patients involved in the trials reached approximately 2000. The studies evaluated the quifenadine pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety of the drug. The results of a clinical study of quifenadine showed high therapeutic efficacy in a variety of allergic diseases (allergic rhinitis, atopy and atopic dermatitis, chronic urticaria).

Quifenadine meets the current requirements for antihistamines, however, the question remains open, which generation of drugs can be classified as quinuclidine, taking into account all its characteristics and clinical effects.

Keywords: quifenadine; antihistamines; histamine; histamine receptors; classification of antihistamines.

To cite this article

Sychev DA, Nenasheva NM, Sebekina OV, Peredelskaya MYu. Is Quifenadine an antihistamine of the first generation? Do we know everything... *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(2):201–209. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA11546>

ВВЕДЕНИЕ

Антигистаминные препараты (АГП) применяются при большинстве аллергических заболеваний. Многие представители данной группы относятся к безрецептурным лекарственным средствам, которые пациенты могут использовать не только по назначению врача, но и зачастую методом «самоназначения». АГП известны давно и являются достаточно хорошо изученной группой лекарственных препаратов. Гистамин — один из первых описанных биогенных аминов, фармакологическое действие которого наиболее исследовано в медицине. В 1931 году Т. Watanabe и соавт. подтвердили его медиаторную роль в развитии анафилаксии. Гистамин образуется в различных типах клеток (начиная от тучных клеток до нейронов и хондроцитов) и опосредует своё действие через связывание с четырьмя типами рецепторов (H1–H4), принадлежащих G-белкам (рис. 1) [1].

В 1937 году был открыт рецептор к гистамину H1, и тогда началось создание первых синтетических противогистаминных веществ (Daniel Bovet) [2, 3]. Впервые в эксперименте на животных было показано противогистаминное действие синтезированных соединений, что подготовило «почву» для дальнейшего рационального синтеза и испытания фармакологически активных веществ. В 1942 году появился первый противогистаминный препарат фенбензамин (Антерган), созданный французским учёным Н. Halpern, затем — пириламин малеат (Нео-Антерган), а с 1950 года положено начало широкому применению дифенгидрамина (Димедрол) [4]. История использования АГП насчитывает уже более 70 лет: за это время создано

большое количество различных молекул, которые в настоящее время принято делить на два поколения. Условно все созданные и используемые лекарственные препараты делят на I и II поколение, каждое из которых обладает определёнными признаками и удовлетворяет ряду требований. Каждый из АГП имеет свои особенности действия и преимущества перед другими препаратами своей группы, что позволяет выбирать препараты при различных клинических ситуациях.

Деление АГП на два поколения основано, помимо хронологического принципа, на наличии или отсутствии седативного эффекта, в связи чем предлагается делить препараты на седативные и неседативные [5]. Оба поколения АГП активно используются в современной клинической практике, каждый из них имеет определённое место и показания для применения. Антигистаминное действие, которое оказывают эти препараты, не является единственным. На основании экспериментов *in vitro* и на животных было показано наличие дополнительных фармакологических свойств. Большинство препаратов I поколения обладает антихолинергическим, седативным, местноанестезирующим и анти-5-НТ действием. Такие препараты могут благоприятно влиять на симптомы аллергического ответа, но также способствуют появлению побочных эффектов. Эти дополнительные свойства неравномерно распределены среди АГП. У препаратов II поколения также задокументированы действия, не связанные с основным антигистаминным эффектом. Азатадин, например, ингибирует *in vitro* IgE-опосредованное высвобождение гистамина и лейкотриена из тучных клеток и базофилов. В человеческих моделях терфенадин, азатадин и лоратадин

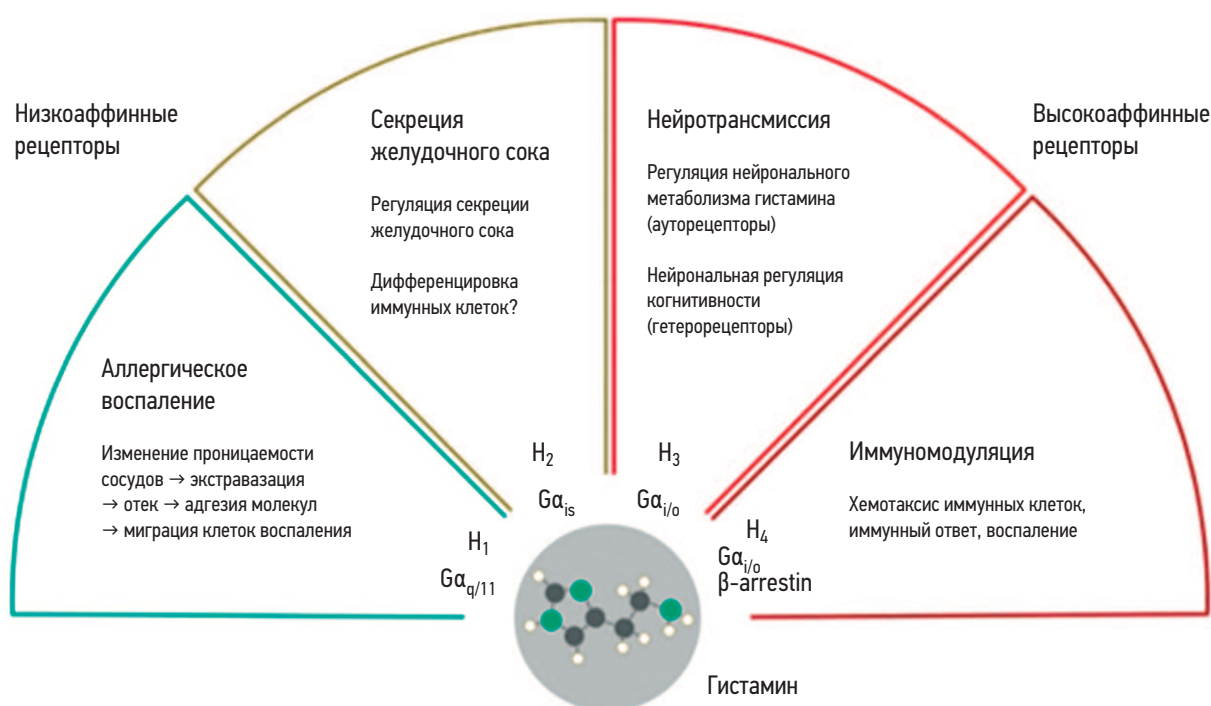


Рис. 1. Обзор основных функций гистаминовых рецепторов (адаптировано из [1]).

Fig. 1. Overview of the main functions of histamine receptors (adapted from [1]).

снижают IgE-опосредованное высвобождение гистамина. Цетиризин уменьшает эозинофильную инфильтрацию в месте воздействия антигена — в коже и в меньшей степени в слизистой оболочке полости носа [6]. Препарат хифенадин, помимо основного действия на гистаминовые рецепторы, обладает эффектом блокирования серотониновых рецепторов и способностью к активации диаминоксидазы — фермента, разрушающего гистамин [7]. Знание и понимание этих дополнительных свойств во многом помогают подбору АГП в зависимости от основных и дополнительных целей терапии.

ХИФЕНАДИН: ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Препарат хифенадин был создан в конце 1970-х годов в лаборатории М.Д. Машковского. В настоящее время это ОАО «Центр по химии лекарственных средств» — старейшая в России ведущая научно-исследовательская организация по созданию, доклиническому исследованию и внедрению в производство высокоэффективных синтетических лекарственных средств. В этой лаборатории было создано более 70 оригинальных препаратов и воспроизведено более 170 лекарственных средств (дженериков)¹.

Хифенадин является производным хинуклидина. Хинуклидиновые производные уменьшают содержание гистамина в тканях путём ускорения его разрушения диаминоксидазой (гистаминазой), которая расщепляет до 30% эндогенного гистамина, уменьшая его содержание в тканях и создавая у пациентов дополнительную противоаллергическую активность [8]. Хифенадин быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (45% за 30 минут), сразу же проникает в ткани и достигает максимальной концентрации через час. Обладает низкой липофильностью, в связи с чем плохо проникает через гематоэнцефалический барьер (концентрация в головном мозге самая низкая — 0,05%, что объясняет отсутствие угнетающего влияния на центральную нервную систему)². Хифенадин метаболизируется в печени, метаболиты выводятся почками и кишечником, из кишечника выводится неабсорбированная часть препарата. Самое высокое содержание активного вещества определяется в печени и несколько меньше — в лёгких и почках³.

Как АГП, хифенадин высокоэффективен в отношении основных проявлений действия гистамина при аллергической реакции. Помимо прямого действия, у хифенадина есть уникальное свойство — активация диаминоксидазы

(гистаминазы), фермента, инактивирующего гистамин, за счёт чего усиливается скорость снижения гистамина в тканях и достигается выраженный противоаллергический эффект. Кроме того, важным действием хифенадина является блокада серотониновых рецепторов. Как известно, серотонин играет свою роль в механизме развития аллергического ответа и, в частности, зуда. Так, например, в крысиных моделях было показано, что внутрикожное введение серотонина в морду животного вызывает расчёсывание [9]. Серотонин (и его рецепторы) является важным нейротрансммитером в центральной нервной системе, но также может высвобождаться тучными клетками независимо от гистамина. При нанесении на кожу человека или мыши в высоких дозах 5-НТ (серотонин) вызывает как боль, так и зуд, тогда как более низкие дозы 5-НТ (100 мкМ) вызывают только зуд. Серотонин играет свою роль в развитии кожного зуда при atopическом дерматите [10].

Интересным и важным дополнительным свойством хифенадина является его противоаритмическая активность. Так, в исследовании, опубликованном в Американском терапевтическом журнале (*American Journal of Therapeutics*), было показано противоаритмическое действие препарата. Проведено рандомизированное контролируемое исследование по безопасности и эффективности хифенадина по сравнению с амиодароном в отношении сердечного ритма у детей с частыми преждевременными сокращениями. В исследовании участвовали 104 пациента с желудочковыми ($n=65$), суправентрикулярными ($n=39$) экстрасистолами, которые были случайным образом распределены в соотношении 1:1 в группу хифенадина ($n=54$) или амиодарона ($n=50$). Хифенадин оказался более эффективным в отношении суправентрикулярных экстрасистол, чем желудочковых [11].

Примечательно, что монотерапия классическими антиаритмическими препаратами вызывает развитие нежелательных явлений в 40% случаев. В исследовании О.Н. Солдатовой и соавт. [12] было показано, что при комбинированном использовании хифенадина и антиаритмиков частота нежелательных явлений была всего 10%.

Интересное свойство хифенадина было продемонстрировано в исследовании S.R. Ismailov [13], в котором изучалось влияние препарата на активность пищеварительных ферментов поджелудочной железы у белых крыс с индуцированной пищевой анафилаксией, на фоне которой происходят значительные изменения активности пищеварительных ферментов (комплекс протеаз, липаз и альфа-амилаз), приводящие к нарушениям расщепления и усвоения белков, жиров и углеводов. Хифенадин уменьшал негативные изменения в системе секреции пищеварительных ферментов поджелудочной железы.

Влияние антигистаминных препаратов на сон

Важным аспектом в использовании АГП является уровень седативного эффекта, на основе чего предложена их классификация.

¹ [ru.wikipedia.org/wiki/ \[интернет\]. Центр по химии лекарственных средств. Материал из Википедии — свободной энциклопедии. Режим доступа: https://ru.wikipedia.org/wiki/Центр_по_химии_лекарственных_средств.](https://ru.wikipedia.org/wiki/Центр_по_химии_лекарственных_средств)

² [grls.minzdrav.gov.ru/ \[интернет\]. Государственный реестр лекарственных средств. Официальная инструкция к препарату Фенкарол. Режим доступа: rosmindzdrav.ru.](https://grls.minzdrav.gov.ru/)

³ Там же.

Хифенадин является уникальным лекарственным средством, который традиционно относят к I поколению АГП, однако его седативный эффект в исследовании М. Bukovskis и соавт. был сопоставим с плацебо [14]. В работе, кроме хифенадина, с плацебо сравнивались седативные эффекты левоцетиризина, клемастина, сехифенадина и дезлоратадина. Седативный эффект оценивался с помощью Стэнфордской шкалы сонливости (Stanford Sleepiness Scale, SSS); рис. 2.

В клинических исследованиях, проведённых у больных аллергическим ринитом и хронической рецидивирующей крапивницей, было показано, что хифенадин благодаря своей низкой липофильности плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает выраженного седативного действия [15, 16].

Несмотря на то, что седативный эффект хифенадина сопоставим с плацебо, его исторически относят к I поколению АГП. По мнению Л.В. Лусс [17], это произошло в связи с тем, что во время создания хинуклидинов классификация АГП ещё отсутствовала. Хифенадин — один из первых примеров создания неседативных АГП.

Клиническая эффективность

За историю существования хифенадина накоплен большой опыт применения препарата как в условиях реальной клинической практики, так и по данным научных клинических исследований. Общее число пациентов,

участвовавших в исследованиях по хифенадину, составило около 2000 человек. В исследованиях были оценены фармакокинетика, фармакодинамика, клиническая эффективность, безопасность препарата и его нежелательные эффекты. Результаты клинического изучения хифенадина показали высокую терапевтическую эффективность препарата при различных аллергических заболеваниях (аллергический ринит, atopический дерматит, хроническая крапивница) [18].

Ключевым симптомом, существенно влияющим на качество жизни больных аллергическим ринитом, atopическим дерматитом и крапивницей, является зуд. Противозудная активность хифенадина показана во многих исследованиях. Так, например, в исследовании Э.Б. Белан [18] на когорте пациентов с хронической крапивницей выявлено достоверное уменьшение выраженности зуда. Оценка проводилась по 10-балльной шкале, и было показано, что к 10-му дню лечения интенсивность зуда уменьшилась с 7 баллов в первый день до 0,7 балла. Хифенадин показал свою противозудную эффективность не только у пациентов с крапивницей, при которой основным медиатором является гистамин, но и у пациентов с atopическим дерматитом. В исследовании Е.В. Орлова и соавт. [4], в котором изучалась клиническая эффективность и безопасность антигистаминных производных хинуклидина у пациентов с острыми и хроническими неинфекционными дерматозами, сопровождаемыми кожным

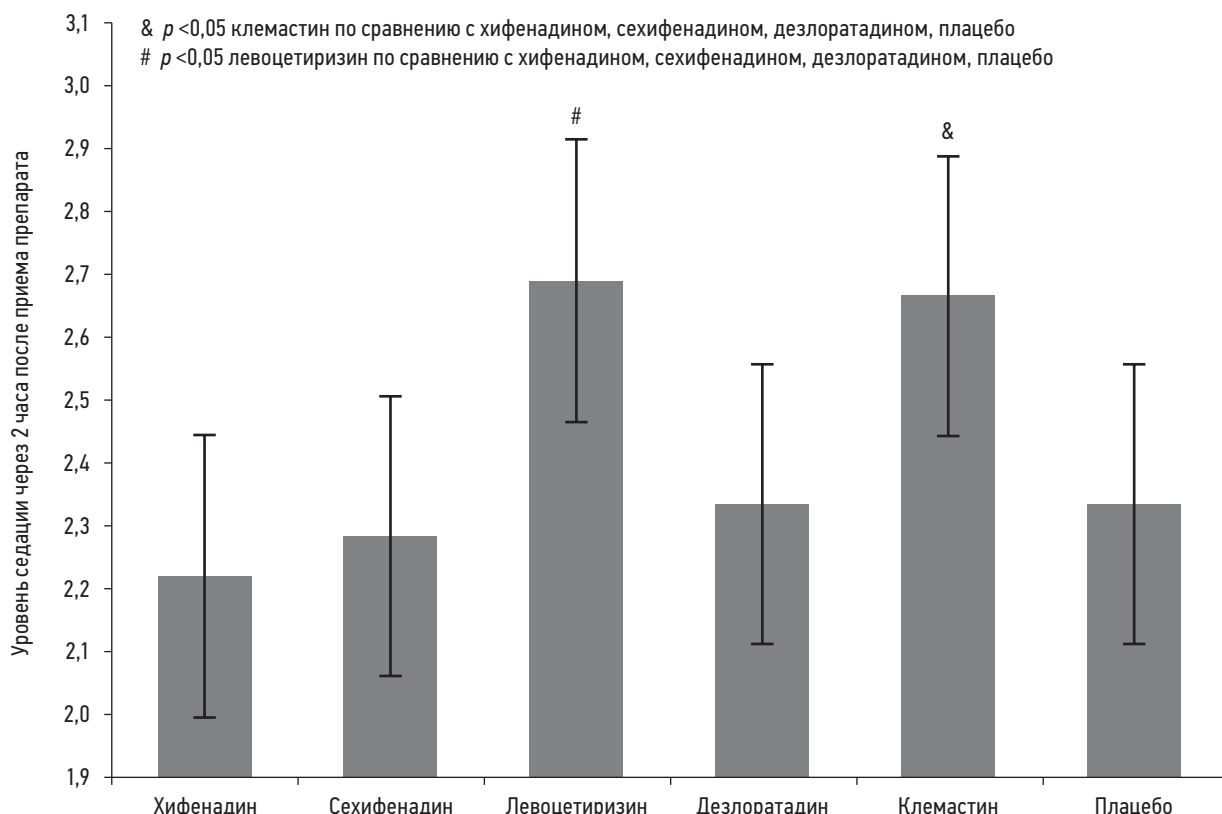


Рис. 2. Уровень седативного эффекта антигистаминных препаратов по Стэнфордской шкале сна (адаптировано из [14]).

Fig. 2. The level of sedative effect of antihistamines according to the Stanford Sleepiness Scale (adapted from [14]).

зудом (в том числе атопическим дерматитом), были получены данные о быстром и выраженном клиническом эффекте (противозудный, противоаллергический, противовоспалительный). Отмечена также хорошая переносимость препарата. При приёме хифенадина интенсивность зуда на 7-й день лечения снизилась на 69,7% (с $7,1 \pm 0,06$ до $2,15 \pm 0,08$), оценка проводилась по 10-балльной шкале зуда [4]. Аналогичные результаты были получены при назначении этого препарата взрослым пациентам с аллергическими заболеваниями кожи (атопический дерматит и хроническая крапивница): по данным Е.С. Феденко [19], «отличный» и «хороший» эффект отмечен уже через 30 дней приёма препарата.

Согласно исследованию Л.А. Яшиной и соавт. [20], при включении хифенадина в терапию аллергического ринита (100 мг/сут, 10 дней) состояние больных улучшалось уже через 24 часа и было максимально выраженным к 10-м суткам. Положительная динамика коррелировала с улучшением показателей риноманометрии и снижением количества эозинофилов в назальном секрете.

Особенности фармакокинетики

Одним из требований, предъявляемых в настоящее время к АГП, является длительность (не менее 24 часов) «блокады» гистаминовых рецепторов. В проведённом в 2021 году исследовании I фазы оценивалась фармакокинетика хифенадина при условии приёма пищи пациентами. По результатам исследования было показано, что хифенадин (Фенкарол) в форме таблеток дозировкой 10 мг и 50 мг хорошо переносился здоровыми добровольцами. Профили зависимости концентрации в плазме от времени имеют практически одинаковую форму вариантов приёма препарата. Большинство зависимостей концентрации в плазме крови от времени имеют один основной пик, за которым следует экспоненциальное снижение (рис. 3).

Оценка проб плазмы крови до приёма лекарства и после режима многократного приёма показала достижение устойчивой концентрации до введения 7-й дозы. В исследовании режима однократного приёма препарата (в дозе 10 мг и 50 мг) было показано, что максимальная концентрация хифенадина в плазме крови достигается

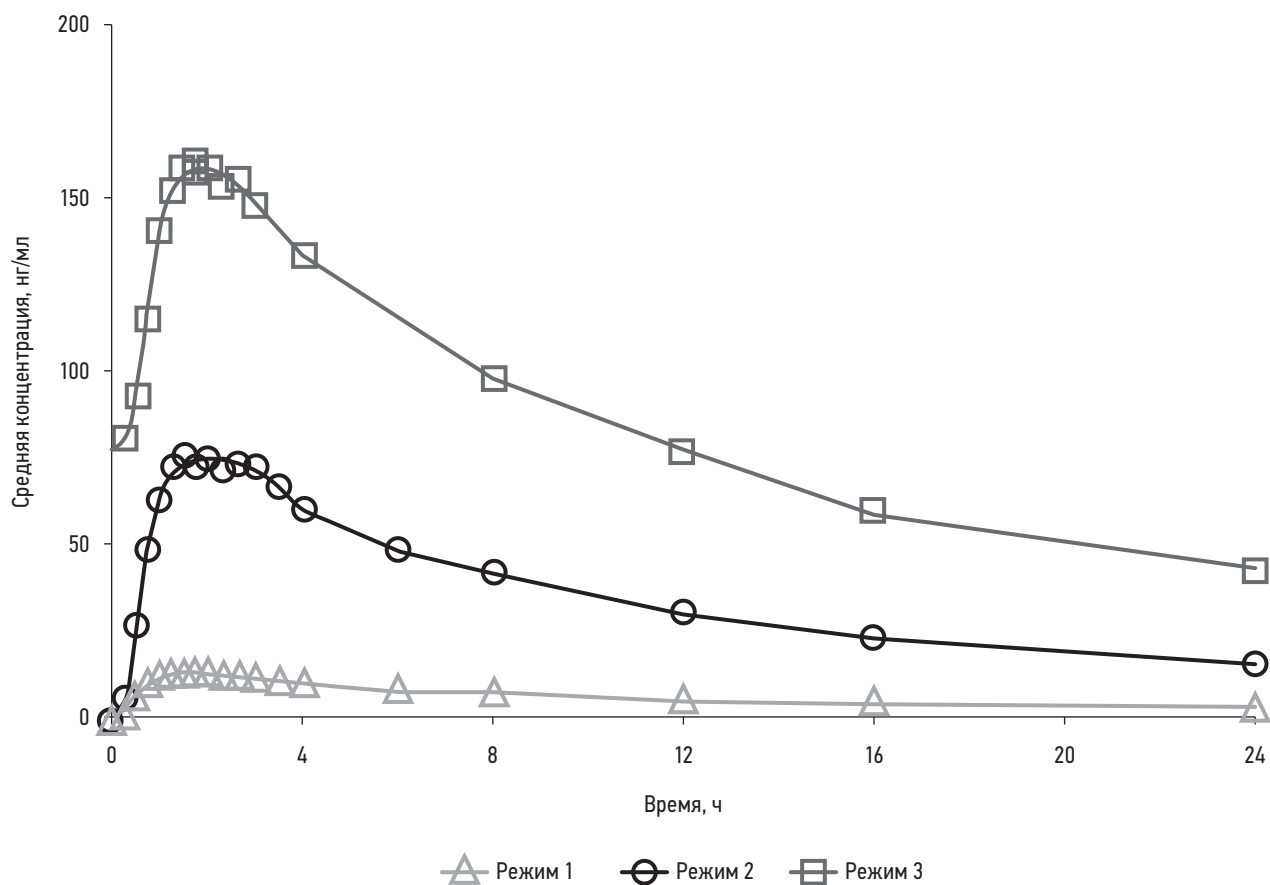


Рис. 3. Средняя концентрация хифенадина (Фенкарол) в различных режимах приёма: режим 1 — однократный пероральный приём дозы 10 мг; режим 2 — однократный пероральный приём дозы 50 мг; режим 3 — пероральный приём одной таблетки 50 мг с 200 мл воды при условии приёма внутрь 2 раза в день в течение 4 дней (приём препарата продолжался до утра пятого дня, всего 9 доз). Адаптировано из [21].

Fig. 3. The average concentration of the drug in different modes of taking the drug. Mode 1 — a single oral dose of 10 mg of hifenadine (Fencarol); mode 2 — a single oral dose of hifenadine (Fencarol) at a dose of 50 mg; mode 3 — oral intake of one tablet of 50 mg with 200 ml of water, provided ingestion twice a day for four days (Taking the drug lasted until the morning of the fifth day, 9 doses in total). Adapted from [21].

через 1,75 часа (медиана 0,75–2,67 ч) после однократного приёма 10 мг и через 1,50 часа (медиана 0,75–3,50 ч) после однократного приёма 50 мг. Интенсивность экспозиции описывается в терминах *C_{max}* и достигает 15,33 нг/мл и 90,79 нг/мл после приёма хифенадина в дозе 10 мг и 50 мг соответственно. Объём экспозиции, определённый с использованием *AUC(0–t)*, составляет 235,55 ч•нг/мл и 1273,27 ч•нг/мл после приёма хифенадина в дозе 10 мг и 50 мг соответственно. Оценки параметров фармакокинетики с нормализацией дозы указывают на нелинейную закономерность, т.е. клиренс хифенадина не является постоянным и изменяется с дозой. Профили концентрации–времени для обеих уровней дозы (10 мг и 50 мг) следуют экспоненциальному спаду с терминальным периодом полувыведения 20,76 и 20,03 часов для доз 10 мг и 50 мг соответственно. Среднее время пребывания хифенадина после приёма дозы 10 мг и 50 мг составляет соответственно 21,32 и 19,66 часов.

Из исследования многократного приёма дозы показано, что после достижения устойчивой концентрации максимальная концентрация хифенадина в плазме крови достигается через 1,75 часа (медиана 1,00–3,00 ч). Объём экспозиции (*AUC(0–t)*) составляет 1363,02 ч•нг/мл, что в 2,3 раза выше *AUC(0–12 ч)* после однократного приёма дозы 50 мг. Интенсивность экспозиции (*C_{max}*, *ss*) достигает уровня 172,13 нг/мл, что в 1,9 раза выше уровня *C_{max}* после однократного приёма дозы 50 мг. Профили концентрации–времени в установившемся состоянии следуют экспоненциальному спаду с терминальным периодом полувыведения 24,43 часа. Среднее время пребывания препарата в устойчивой концентрации оценивается как 23,81 часа.

Таким образом, при соблюдении пациентом режима дозирования концентрация препарата, а значит, и терапевтический эффект будут сохраняться в течение суток, что особенно важно в аспекте терапии пациентов с хроническими аллергическими заболеваниями, когда эффект от терапии должен сохраняться максимально длительное время. При среднем времени пребывания препарата в устойчивой концентрации равном 24 часам отсутствует необходимость дополнительного приёма препарата и поддержания его терапевтического эффекта в течение суток [21].

По данным многочисленных исследований, у хифенадина не наблюдалось снижения терапевтической эффективности при длительном применении. В своих исследованиях Е.В. Орлов и соавт. [4] в периоде 3–4-недельной терапии не регистрировали тахифилаксии, Е.С. Феденко в течение 30-дневного периода лечения также не отметила данного побочного эффекта [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, хифенадин является уникальным АГП, который обладает широким спектром противовоспалительной и противоаллергической активности. Он

эффективно действует на гистаминовые рецепторы, переводя их в неактивное состояние, активирует гистаминазу и обладает антисеротониновой активностью, при этом практически не вызывает сонливости и не развивает феномена тахифилаксии. В отличие от других АГП, производное хинуклидина обладает антиаритмическим действием. Важной характеристикой препарата, продемонстрированной в недавнем исследовании фармакокинетики, являются быстрое достижение устойчивой концентрации в плазме крови (в среднем через 1,75 часа) и, что ещё более значимо, длительное среднее время пребывания препарата в устойчивой концентрации (24 часа), т.е. среднее время пребывания препарата в плазме и, соответственно, его лечебное воздействие сохраняется в течение суток.

Хифенадин обладает высокой терапевтической эффективностью при лечении аллергических заболеваний, в том числе аллергического ринита, атопического дерматита, крапивницы. Учитывая быстрое достижение максимальной концентрации в плазме крови, препарат может быть использован для купирования острых симптомов заболевания (например, при крапивнице, укусах и ужалениях насекомых, кожных реакциях, лекарственной гиперчувствительности).

Препарат характеризуется хорошей переносимостью, отсутствием побочных эффектов, характерных для АГП I поколения (сонливость, сухость во рту) и высоким профилем безопасности, а его седативный эффект, что особенно важно, сопоставим с плацебо. Помимо этого, хифенадин доступен для парентерального введения. Это единственный препарат, не обладающий седативным эффектом, который доступен в инъекционной форме для пациентов старше 18 лет. Согласно инструкции, хифенадин (Фенкарол) в таблетированной форме можно использовать у детей с трёхлетнего возраста, а также у пожилых пациентов. Таким образом, хифенадин может быть рекомендован к применению в широкой лечебной практике (как в стационарных, так и амбулаторных условиях).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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 работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Д.А. Сычев — формирование идеи, формулировка или развитие ключевых целей и задач, утверждение окончательного варианта статьи; Н.Н. Ненашева — формирование идеи, формулировка или развитие ключевых целей и задач,

критический пересмотр интеллектуального содержания с внесением ценного замечания, утверждение окончательного варианта статьи; М.Ю. Передельская, О.В. Себекина — составление черновика рукописи или его критический пересмотр с внесением ценного замечания, написание текста 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. D.A. Sychev — idea formation, formulation or development of key goals and objectives, approval of the final version of the article; N.N. Nenasheva — idea formation, formulation or development of key goals and objectives, critical revision with valuable comments, intellectual content approval of the final version of the article; M.Yu. Peredelskaya, O.V. Sebekina — drafting of the manuscript or its critical revision with the introduction of a valuable remark of intellectual content, writing a text.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tiligada E., Ennis M. Histamine pharmacology: From Sir Henry Dale to the 21st century // *Br J Pharmacol*. 2020. Vol. 177, N 3. P. 469–489. doi: 10.1111/bph.14524
2. Bovet D., Staub A.M. Action protective de ethers phenoliques au cours de l'intoxication histaminique // *Compt Rend Soc Biol*. 1937. N 124. P. 547–549.
3. Staub A.M., Bovet D. Action de la thymoxyethyl-diethylamine (925 F) et des ethers phenoliques sur le choc anaphylactique du cobaye // *Com Rend Soc Biol*. 1937. N 125. P. 818–823.
4. Орлов Е.В., Меркулова Т.Б., Коннов П.Е. Клинический опыт применения антигистаминных производных хинуклидина в комплексной терапии зудящих дерматозов // *Клиническая дерматология и венерология*. 2014. Т. 12, № 6. С. 74–81.
5. Горячкина Л.А., Передкова Е.В. Антигистаминные препараты. Учебное пособие. Москва, 2004. 24 с.
6. Baroody F.M., Naclerio R.M. Antiallergic effects of H1-receptor antagonists // *Allergy*. 2000. Vol. 55, Suppl. 64. P. 17–27. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00803.x
7. Резниченко Н.Ю., Резниченко Г.И., Каукэ Ю.И. Результаты клинического исследования сравнения эффективности и безопасности хифенадина и дезлоратадина у пациентов с аллергодерматозами // *Дерматология и венерология*. 2018. Т. 1, № 1. С. 56–66.
8. Машковский М.Д., Мутин Е.С., Каминка М.Э. Фенкарол и его применение в терапии аллергических заболеваний // *Клиническая медицина*. 1978. № 11. С. 22–28.
9. Moser H.R., Giesler G.J. Itch elicited by intradermal injection of serotonin, intracisternal injection of morphine, and their synergistic interactions in rats // *Neurosci*. 2014. N 274. P. 119–127. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.05.025
10. Dong X., Dong X. Peripheral and central mechanisms of itch // *Neuron*. 2018. Vol. 98, N 3. P. 482–494. doi: 10.1016/j.neuron.2018.03.023
11. Makarov L., Balykova L., Soldatova O., et al. The antiarrhythmic properties of quifenadine, H1-histamine receptor blocker in children with premature beats: A randomized controlled pilot trial // *Am J Ther*. 2010. Vol. 17, N 4. P. 396–401. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181a86987
12. Солдатова О.Н., Балькова Л.А., Макаров Л.М., и др. Эффективность фенкарولا в сочетании с традиционными про-
- тивоаритмическими средствами при экстрасистолии у детей // *Вестник Российского университета дружбы народов*. 2008. № 3. С. 46–51.
13. Ismailov S.R. Effect of phencarol on pancreatic digestive enzymes in food anaphylaxis // *Eksp Klin Farmakol*. 2001. Vol. 64, N 3. P. 48–49.
14. Bukovskis M., Tirzite M., Strazda G., et al. H1-antihistamines suppress wheal-and-flare reaction and skin blood perfusion measured by laser doppler flowmetry: Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover design study // *Proceedings Latvian Acad Sci*. 2010. Vol. 64, N 5–6. P. 175–181. doi: 10.2478/v10046-011-0001-9
15. Лусс Л.В., Тузлукова Е.Б., Гребенченко Е.И. Исследование антигистаминного и седативного эффектов Гистафена у больных аллергическим риноконъюнктивитом // *Доктор.Ру*. 2010. № 2. С. 24–29.
16. Данильчева И.В. Сехифенадин (гистафен) в лечении хронической идиопатической крапивницы. Есть ли плюсы? // *Русский аллергический журнал*. 2008. № 4. С. 66–73.
17. Лусс Л.В. Применение антигистаминных препаратов в клинической практике врача // *Терапевтический архив*. 2014. Т. 86, № 8. С. 106–109.
18. Белан Э.Б., Гутов М.В. Антигистаминные производные хинуклидинов // *Клиническая дерматология и венерология*. 2010. Т. 8, № 5. С. 76–83.
19. Феденко Е.С. Фенкарол в комплексной терапии атопического дерматита и хронической крапивницы // *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 2003. № 6. С. 10–12.
20. Яшина Л.А., Фещенко Ю.И., Игнатъева В.А., и др. Фенкарол — эффективное противовоспалительное средство при лечении персистирующего аллергического ринита легкой и средней степени тяжести // *Астма и аллергия*. 2004. № 1–2. С. 41–48.
21. Clinical study report [интернет]. Quinta No. 741/19 A Phase I, open-label study in healthy male and female subjects under fed condition to assess the pharmacokinetics of Fenkarol 10 mg and 50 mg tablets after single dose oral administration using a randomised, two-arm, parallel-group design and to investigate the multiple-dose pharmacokinetics of Fenkarol 50 mg administered orally after reaching steady state [2021 Dec 22]. EudraCT number: 2019-004032-40. Data on file.

REFERENCES

1. Tiligada E, Ennis M. Histamine pharmacology: From Sir Henry Dale to the 21st century. *Br J Pharmacol*. 2020;177(3):469–489. doi: 10.1111/bph.14524
2. Bovet D, Staub AM. Action protective de ethers phenoliques au cours de l'intoxication histaminique. *Compt Rend Soc Biol*. 1937;(124):547–549.
3. Staub AM, Bovet D. Action de la thymoxyethyl-diethylamine (925 F) et des ethers phenoliques sur le choc anaphylactique du cobaye. *Com Rend Soc Biol*. 1937;(125):818–823.
4. Orlov EV, Merkulova TB, Konnov PE. Clinical experience of using antihistamine quinuclidine derivatives in combination therapy of itching dermatosis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2014;12(6):74–81. (In Russ).
5. Goryachkina LA, Peredkova EV. Antihistamines. Textbook. Moscow; 2004. 24 p. (In Russ).
6. Baroody FM, Naclerio RM. Antiallergic effects of H1-receptor antagonists. *Allergy*. 2000;55(Suppl 64):17–27. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00803.x
7. Reznichenko NY, Reznichenko GI, Kauke YI. Results of a clinical study comparing the efficacy and safety of hifenadine and desloratadine in patients with allergodermatoses. *Dermatol Venereol*. 2018;1(1):56–66. (In Russ).
8. Mashkovsky MD, Mutina ES, Kaminka ME. Fencarol and its application in the therapy of allergic diseases. *Clin Med*. 1978;(11):22–28. (In Russ).
9. Moser HR, Giesler GJ. Itch elicited by intradermal injection of serotonin, intracisternal injection of morphine, and their synergistic interactions in rats. *Neurosci*. 2014;(274):119–127. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.05.025
10. Dong X, Dong X. Peripheral and central mechanisms of itch. *Neuron*. 2018;98(3):482–494. doi: 10.1016/j.neuron.2018.03.023
11. Makarov L, Balykova L, Soldatova O, et al. The antiarrhythmic properties of quifenadine, H1-histamine receptor blocker in children with premature beats: A randomized controlled pilot trial. *Am J Ther*. 2010;17(4):396–401. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181a86987
12. Soldatova ON, Balykova LA, Makarov LM, et al. The effectiveness of fencarol in combination with traditional antiarrhythmic agents for extrasystole in children. *Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia*. 2008;(3):46–51. (In Russ).
13. Ismailov SR. Effect of phencarol on pancreatic digestive enzymes in food anaphylaxis. *Eksp Klin Farmakol*. 2001;64(3):48–49.
14. Bukovskis M, Tirzite M, Strazda G, et al. H1-antihistamines suppress wheal-and-flare reaction and skin blood perfusion measured by laser doppler flowmetry: Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover design study. *Proceedings Latvian Acad Sci*. 2010;64(5-6):175–181. doi: 10.2478/v10046-011-0001-9
15. Luss LV, Tuzlukova EB, Grebenchenko EI. Investigation of antihistamine and sedative effects of Histaphene in patients with allergic rhinoconjunctivitis. *Doktor.Ru*. 2010;(2):24–29. (In Russ).
16. Danilycheva IV. Sekhifenadine (histaphene) in the treatment of chronic idiopathic urticaria. Are there any advantages? *Russ Allergy J*. 2008;(4):66–73. (In Russ).
17. Luss LV. The use of antihistamines in the clinical practice of a doctor. *Therapeutic Archive*. 2014;86(8):106–109. (In Russ).
18. Belan EB, Gutov MV. Antihistamine derivatives of quinuclidines. *Clin Dermatol Venereol*. 2010;8(5):76–83. (In Russ).
19. Fedenko EC. Fencarol in the complex therapy of atopic dermatitis and chronic urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2003;(6):10–12. (In Russ).
20. Yashina LA, Feshchenko YI, Ignatieva VA, et al. Fencarol is an effective anti-inflammatory agent in the treatment of persistent allergic rhinitis of mild and moderate severity. *Asthma Allergy*. 2004;(1-2):41–48. (In Russ).
21. Clinical study report [Internet]. Quinta No. 741/19 A Phase I, open-label study in healthy male and female subjects under fed condition to assess the pharmacokinetics of Fenkarol 10 mg and 50 mg tablets after single dose oral administration using a randomised, two-arm, parallel-group design and to investigate the multiple-dose pharmacokinetics of Fenkarol 50 mg administered orally after reaching steady state [2021 Dec 22]. EudraCT number: 2019-004032-40. Data on file.

ОБ АВТОРАХ

* **Передельская Марина Юрьевна**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 125993, Москва ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2682-8108>;
eLibrary SPIN: 3363-5507; e-mail: concy1984@gmail.com

Сычев Дмитрий Алексеевич, докт. мед. наук, профессор,
профессор РАН, академик РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>;
eLibrary SPIN: 4525-7556; e-mail: sychevda@rmapo.ru

Ненасева Наталья Михайловна, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: 1444031@gmail.com

Себекина Оксана Владимировна, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3508-9602>;
eLibrary SPIN: 2922-9398; e-mail: Sebekin1@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Marina Yu. Peredelskaya**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 2/1 Barrikadnaya street, 125993 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2682-8108>;
eLibrary SPIN: 3363-5507; e-mail: concy1984@gmail.com

Dmitry A. Sychev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Academician of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>;
eLibrary SPIN: 4525-7556; e-mail: sychevda@rmapo.ru

Natalia M. Nenasheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: 1444031@gmail.com

Oksana V. Sebekina, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3508-9602>;
eLibrary SPIN: 2922-9398; e-mail: Sebekin1@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7527>

Этиологическая диагностика острой лекарственной контактной аллергической реакции, возникшей при офтальмологической операции

И.И. Воржева¹, И.В. Барахтенко²

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Иркутск, Российская Федерация

² Иркутская городская клиническая больница № 10, Иркутск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Лекарственная аллергия является одной из распространённых проблем клинической медицины, включая офтальмологию. Частота и тяжесть лекарственно-индуцированных поражений глаз непрерывно растут по мере увеличения арсенала активных лекарственных средств.

В последние годы среди частых причин контактной аллергии глаз наряду с традиционно отмечаемыми антибиотиками и анестетиками регистрируется расширение списка наиболее значимых лекарственных аллергенов, включающих мидриатики (тропикамид и фенилэфрин), бета-блокаторы, дорзоламид, латанопрост, топические кортикостероиды. Кроме действующих веществ, офтальмологические препараты содержат ряд вспомогательных субстанций, таких как бензалкония хлорид, хлоргексидин и тиомерсал, обладающих сенсibiliзирующими свойствами.

В статье представлен клинический случай пациента, страдающего катарактой, у которого во вводном периоде операции по замене хрусталика развилась острая локальная аллергическая реакция, послужившая причиной отмены хирургического вмешательства. При этом одновременно применялись несколько препаратов, каждый из которых, а также вспомогательные вещества в их составе, могли стать причиной аллергии. Описаны подходы к специфической диагностике, включая выбор кожных тестов в зависимости от клинического фенотипа лекарственной аллергии. После определения причины аллергии самому пациенту, а также врачу-офтальмологу были даны рекомендации по дальнейшему лечению, что позволило впоследствии провести операцию без осложнений.

Ключевые слова: лекарственная аллергия; контактный аллергический конъюнктивит; аллергия к фенилэфрину; кожное тестирование с лекарствами.

Как цитировать

Воржева И.И., Барахтенко И.В. Этиологическая диагностика острой лекарственной контактной аллергической реакции, возникшей при офтальмологической операции // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 2. С. 210–217. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7527>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7527>

Etiological diagnosis of acute drug contact allergic reaction occurred during ophthalmic surgery

Irina I. Vorzheva¹, Irina V. Barachtenko²

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russian Federation

² Irkutsk City Clinical Hospital № 10, Irkutsk, Russian Federation

ABSTRACT

Drug allergy is one of the most common problems in clinical medicine including ophthalmology. The frequency and severity of drug-induced eye lesions continuously increase as the arsenal of active drugs increases.

Among the common causes of eye contact allergy, along with traditionally noted antibiotics and anesthetics, an expanded list of the most remarkable drug allergens, including mydriatics (tropicamide and phenylephrine), beta blockers, dorzolamide, latanoprost, and topical corticosteroids, have been registered recently. In addition to active ingredients, ophthalmic preparations contain various auxiliary substances, such as benzalkonium chloride, chlorhexidine, and thiomersal, which possess sensitizing properties.

This study presents a clinical case of a patient suffering from cataracts who developed an acute local allergic reaction during the introductory period of lens replacement surgery, resulting in the cancelation of surgical intervention. In addition, several drugs are used simultaneously, each of which can cause allergies and excipients in their composition. Approaches to specific diagnostics including the choice of skin tests are described depending on the clinical phenotype of drug allergy. After determining the cause of allergy, recommendations are given to the patient and ophthalmologist for further treatment, enabling the subsequent performance of the operation without complications.

Keywords: drug allergy; contact allergic conjunctivitis; allergy to phenylephrine; skin testing with drugs.

To cite this article

Vorzheva II, Barachtenko IV. Etiological diagnosis of acute drug contact allergic reaction occurred during ophthalmic surgery. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(2):210–217. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7527>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Постоянно растущее число лекарственных средств (ЛС) для лечения, диагностики и профилактики заболеваний сопровождается одновременным увеличением распространённости различных побочных эффектов фармакологических агентов. Неблагоприятные побочные реакции ЛС становятся всё более актуальной проблемой не только в связи с увеличением их числа, риском фатального исхода или инвалидизации больных с тяжёлыми лекарственно-индуцированными заболеваниями, но и вследствие трудностей в определении этиологии аллергии во многих случаях. Кроме того, отмечаются существенные сложности при ведении больных, если ЛС, подозреваемое в качестве причины реакции гиперчувствительности, является жизненно необходимым для продолжения терапии или предоперационной диагностики и фармакологической подготовки к операции.

Известно, что лекарственная аллергия определяется как нежелательная реакция гиперчувствительности к ЛС, в основе которой лежит иммунный ответ на лекарство. Выделяют два фенотипа лекарственной аллергии — немедленный (реакция развивается в течение 1–6 часов после воздействия ЛС) и замедленный (симптомы манифестируют через 6 часов и более после введения лекарства). Немедленная лекарственная аллергия индуцируется антителами, замедленная — сенсibilизированными Т-клетками. Каждый из фенотипов лекарственной аллергии может проявляться многообразными клиническими вариантами с вовлечением различных органов [1].

Лекарственная аллергия является одной из распространённых проблем клинической медицины, включая офтальмологию. Частота и тяжесть лекарственно-индуцированных поражений глаз непрерывно растут по мере увеличения арсенала активных ЛС [2]. При неоднократном использовании топических ЛС у сенсibilизированного пациента немедленная реакция начинается в течение 20–60 минут после введения препарата (острый лекарственный конъюнктивит, редко — ангиоотёк, острая крапивница, анафилактический шок и др.). Отсроченный ответ развивается в течение суток. Контактная гиперчувствительность замедленного типа формируется в течение нескольких дней или недель, обычно при длительном местном применении ЛС. При глазных аллергических реакциях гиперчувствительность замедленного типа встречается наиболее часто — в 90% случаев [3]. Типичным проявлением гиперчувствительности замедленного типа является аллергический контактный дерматит, к начальным симптомам которого относят эритему, отёк и инфильтрацию кожи век с последующим распространением воспаления на другие области лица [4].

К самым частым причинам контактной аллергии глаз традиционно относят аминогликозидные антибиотики, сульфаниламиды (сульфацетамид) и местные анестетики. Кроме действующих веществ, офтальмологические

препараты содержат ряд вспомогательных субстанций, в том числе бензалкония хлорид, хлоргексидин и тиомерсал, обладающие сенсibilизирующими свойствами [3, 5, 6]. В последние годы регистрируется расширение списка наиболее значимых ЛС для развития контактной аллергии глаз, включающего фенилэфрин, тимолол, дорзоламид, латанопрол, топические кортикостероиды и кетотифен [4, 6].

Мидриатические глазные капли (например, антихолинэргик тропикамид и симпатомиметик фенилэфрин) широко используются в офтальмологии: в первую очередь, при диагностических процедурах, перед хирургическими и лазерными операциями, а также для лечения некоторых заболеваний глаз. Отмечается, что в целом аллергия на мидриатики встречается в 6% случаев от общего числа реакций, связанных с глазными каплями [7].

Местные анестетики в офтальмологии предназначены для проведения диагностических и лечебных процедур, требующих быстрой и непродолжительной анестезии: кратковременные хирургические вмешательства на роговице и конъюнктиве, удаление инородных тел, а также тонометрия, тоноскопия и др. Эти ЛС давно известны своими контактными сенсibilизирующими свойствами, в первую очередь препараты из группы сложных эфиров — прокаин (Новокаин) и проксиметакаин (Алкаин), в меньшей степени оксибупрокаин (Инокаин), а также амидное производное лидокаин [6].

При офтальмологических операциях, включая диагностический период непосредственно перед хирургическим вмешательством, существует необходимость одновременного или последовательного применения нескольких препаратов, каждый из которых может стать причиной неблагоприятной лекарственной реакции с развитием разнообразных клинических симптомов.

Для определения этиологии лекарственной аллергии в первую очередь тщательно собирают фармакологический анамнез, но если интерпретация данных затруднена, что нередко бывает на фоне полипрагмазии, то переходят к следующим этапам. Существуют лабораторные методы диагностики для определения разных типов лекарственной аллергии, однако их чувствительность и специфичность оценивается экспертами неоднозначно, и поэтому они пока не рекомендованы для широкого использования. В реальной клинической практике на втором этапе применяют кожные пробы с «подозреваемым» ЛС: при немедленном клиническом фенотипе — прик-тест, при его отрицательном результате — внутрикожный тест; при замедленном клиническом фенотипе — аппликационный и внутрикожный тест. Показания и противопоказания к выбору того или иного теста, правила проведения, необходимые лекарственные формы и концентрации препаратов представлены в современных руководствах и рекомендациях [8–10]. Провокационный дозируемый тест традиционно считают золотым стандартом специфической диагностики, однако в подавляющем большинстве случаев тест проводится не столько для подтверждения, сколько для исключения

лекарственной аллергии, т.е. тогда, когда возникновение реакции маловероятно [8, 9]. Следует отметить, что при лекарственных аллергических заболеваниях глаз даже небольшая вероятность положительного результата провокации может привести к серьёзным последствиям.

Приводим собственное наблюдение острой контактной аллергической реакции во вводном периоде операции по поводу катаракты с последующим определением причины лекарственной аллергии с помощью кожных тестов.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Пациент К., 72 года, впервые прооперирован по поводу катаракты правого глаза 3 года назад, нежелательных реакций на ЛС тогда не отмечал.

Из анамнеза. 05.04.2022 планировалось оперативное лечение катаракты левого глаза, непосредственно перед операцией в левый глаз введены капли Мидримакс (комбинация фенилэфрина 50 мг/мл и тропикамида 8 мг/мл) и Инокаин (оксибупрокаин 4 мг/мл), через несколько минут появились отёк левого века и мягких тканей в периорбитальной области, гиперемия конъюнктивы, зуд, слезотечение. Операция была отменена и пациент направлен на консультацию к аллергологу-иммунологу. Так как сохранялись выраженные явления конъюнктивита и блефарита, был проведён 5-дневный курс лечения преднизолоном в дозе 30 мг внутрь, а также назначен цетиризин по 10 мг, в глаза — капли олопатадин в течение недели.

После купирования симптомов конъюнктивита и блефарита вновь обратился к офтальмологу, которым рекомендовано проведение лекарственных проб для выявления причины аллергии и определения безопасных ЛС для вводного периода операции. Врач-офтальмолог составил список препаратов, которые обычно используются для предоперационной подготовки: местные анестетики оксибупрокаин (Инокаин), или проксиметакаин (Алкаин), или лидокаин; мидриатики тропикамид, фенилэфрин (Ирифрин) или комбинированный препарат Мидримакс.

Из медицинской документации известно, что пациент страдает неаллергической бронхиальной астмой с поздним дебютом (диагноз поставлен 12 лет назад). Базисная терапия: будесонид/формотерол 160/4,5 мкг по 1 дозе 2 раза в день. Астма имеет контролируемое течение, обострений в течение последнего года не было. По данным спирометрии, функция внешнего дыхания не нарушена. Второе фоновое заболевание — гипертоническая болезнь, контролируемая лозартаном в дозе 50 мг и индапамидом в дозе 2,5 мг.

В прошлом неблагоприятных лекарственных реакций на какие-либо препараты не отмечалось.

Личный и семейный анамнез по атопии не отягощён. Аллергологическое обследование со стандартной панелью респираторных аллергенов сенсibilизации не выявило.

04.05.2022 госпитализирован в отделение аллергологии и иммунологии Иркутской городской клинической больницы № 10 для проведения проб с необходимыми офтальмологическими ЛС.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Данные объективного обследования свидетельствовали об отсутствии противопоказаний для аллергодиагностики с ЛС: симптомы острого блефароконъюнктивита отсутствовали, признаков бронхиальной обструкции не было, сатурация 98%, артериальное давление и частота сердечных сокращений в норме. В общем и биохимическом анализе крови и анализе мочи — без отклонений от нормы. При электрокардиографии патологии, являющейся препятствием для лекарственных проб, не обнаружено. Препаратов, которые могли бы повлиять на результаты кожных тестов, не принимал.

Тестирование с лекарственными препаратами

После получения от пациента информированного добровольного согласия проведено кожное тестирование с ЛС в соответствии с современными рекомендациями [8–10].

Учитывая, что клиническая картина аллергической реакции была характерна для немедленного фенотипа, тестирование начато с прик-тестов с неразведёнными глазными каплями. В первый день была выполнена проба с Мидримаксом (фенилэфрин 50 мг/мл + тропикамид 8 мг/мл), Инокаином (оксибупрокаин 4 мг/мл) и Ирифрином (фенилэфрин 25 мг/мл). Через 20 минут реакция на гистамин положительная в виде волдыря и гиперемии, на все глазные капли — отрицательная. Далее оценивалась отсроченная реакция: первые признаки положительного кожного ответа появились через 12 часов и достигли максимума в течение 24 часов. На рис. 1 видны папулы диаметром 15 мм и 12 мм в местах введения Мидримакса и Ирифрина и отсутствие реакции на Инокаин через 24 часа. Глазных и системных симптомов не было. Через 72 часа наблюдалось уменьшение размеров папул.

Спустя сутки после первых проб на другой руке был проведён прик-тест с тропикамидом (второй компонент препарата Мидримакс): использовались глазные капли в концентрации 10 мг/мл. Через 20 минут реакция на гистамин положительная, на тропикамид — отрицательная (рис. 2). Последующая оценка отсроченного и замедленного кожного ответа в течение 72 часов дала отрицательный результат. Глазных и системных симптомов не было.

Выполнен также прик-тест с альтернативным фенилэфрином альфа-адреномиметиком тетризолином (Визин Классический 0,5 мг/мл). Немедленная, отсроченная и замедленная реакции отсутствовали. Глазных и системных симптомов не было.



Рис. 1. Результаты прик-теста с возможными причинно-значимыми препаратами. Оценка отсроченной реакции через 24 часа. Положительный результат с препаратом Мидримакс (тропикамид+фенилэфрин) — папула диаметром 15 мм. Отрицательный результат с препаратом Инокаин (оксибупрокаин). Положительный результат с препаратом Ирифрин (фенилэфрин) — папула диаметром 12 мм. (Фото из архива авторов).

Fig. 1. Prick test results with possible causal drugs. Late reaction score at 24 hours. A positive result with the drug Midrimax (tropicamide+phenylephrine) — a papule with a diameter of 15 mm. Negative result with the drug Inocaine (oxubuprocaine). A positive result with the drug Irifrin (phenylephrine) — a papule with a diameter of 12 mm. (Photo from the authors' archive).

Общая оценка результатов прик-теста с исследуемыми препаратами представлена в табл. 1.

Диагноз

Учитывая клиническую картину реакции гиперчувствительности и результаты прик-теста, был поставлен диагноз: «Острый лекарственный аллергический конъюнктивит, блефарит. Аллергия к фенилэфрину».



Рис. 2. Отрицательный результат прик-теста с тропикамидом через 20 минут. (Фото из архива авторов).

Fig. 2. Negative Tropicamide prick test after 20 minutes. (Photo from the authors' archive).

Исход и результаты последующего наблюдения

Даны рекомендации по исключению применения глазных капель фенилэфрина как в виде монопрепаратов (Ирифрин, Мезатон и др.), так и в комбинации с другими ЛС (Мидримакс, Феникамид, Аппамид Плюс).

Пациент также проинформирован, что фенилэфрин содержится и в других лекарственных формах для лечения различных заболеваний: интраназальные спреи и капли (Солифрин и др.), ректальные суппозитории (Релиф и др.), растворы для парентерального введения (Мезатон, Стелфрин и др.). Фенилэфрин входит в состав большого числа многокомпонентных препаратов для лечения простуды как системного, так и местного действия (АнтиФлу, Колдакт, Колдрекс, Виброцил и многие другие). На руки пациенту выдана соответствующая памятка.

Таблица 1. Результаты прик-теста с исследуемыми препаратами в разные временные интервалы

Table 1. Prick test results with study drugs at different time intervals

Исследуемые препараты	Реакция		
	Немедленная (20 мин)	Отсроченная (в течение 24 ч)	Замедленная (через 48–72 ч)
Мидримакс (тропикамид+фенилэфрин)	Отрицательная	Положительная	Уменьшение размера папулы
Фенилэфрин	Отрицательная	Положительная	Уменьшение размера папулы
Тропикамид	Отрицательная	Отрицательная	Отрицательная
Оксибупрокаин	Отрицательная	Отрицательная	Отрицательная
Тетризолин	Отрицательная	Отрицательная	Отрицательная

Даны рекомендации врачу-офтальмологу о необходимости исключения фенилэфрина при дальнейшем ведении пациента. Во вводном периоде повторной операции использовались препараты, к которым отсутствовала сенсibilизация: мидриатик антихолинэргического действия тропикамид и местный анестетик оксибупрокаин. Операция и послеоперационный период протекали без осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Фенилэфрин является симпатомиметическим амином, оказывает прямое стимулирующее действие преимущественно на α -адренорецепторы и обладает выраженным сосудосуживающим действием, объясняющим его частое применение в различных областях клинической медицины. В офтальмологии фенилэфрин широко используется как мидриатик, в то же время в последние годы он характеризуется как активный сенсibilизирующий агент и поэтому становится всё более частой причиной глазных аллергических контактных реакций [7].

Время развития иммунного ответа на глазные капли фенилэфрина и клинические проявления (фенотипы) аллергии у разных больных могут существенно отличаться. Так, кроме острого блефароконъюнктивита более часто встречается аллергический контактный дерматит век и лица с замедленным развитием, также описаны редкие случаи кератоконъюнктивита, в том числе с молниеносным тяжёлым течением [6, 7, 11, 12].

Обращает на себя внимание высокая частота сенсibilизации к фенилэфрину у пациентов, получающих инъекции препаратов моноклональных антител к эндотелиальному фактору роста в стекловидное тело глаза. При выявлении причины контактной аллергии глаз, нередкой у этих больных, аппликационный тест с фенилэфрином оказался положительным в 56% случаев и наблюдался значительно чаще, чем с другими возможными причинно-значимыми агентами. Предполагается, что у пациентов возникает сенсibilизация из-за частого использования фенилэфрина при купировании осложнений во время повторных интравитреальных инъекций и последующих диагностических манипуляций с применением мидриатиков [13].

Необходимо помнить и о возможности аллергической реакции на фенилэфрин при его пероральном применении. Так, опубликовано наблюдение анафилаксии при лечении простуды многокомпонентным препаратом, содержащим парацетамол, хлорфенирамин и фенилэфрин. Аллергия к фенилэфрину была подтверждена провокационным пероральным тестом [14]. Другая ситуация — развитие фиксированной эритемы при повторном приёме комбинации ацетилсалициловой кислоты, хлорфенирамина, фенилэфрина и аскорбиновой кислоты. В этом случае аллергия к фенилэфрину доказана с помощью аппликационного теста, в то время как с тремя другими компонентами препарата проба была отрицательной [15].

Возвращаясь к вопросу контактной аллергии на глазные капли фенилэфрина, следует отметить исследование, в котором было показано, что реакция на фенилэфрин наиболее часто наблюдалась у людей с катарактой и глаукомой (вследствие большого числа манипуляций с использованием мидриатиков) [4]. Этот факт может объяснить развитие сенсibilизации к фенилэфрину и у нашего пациента, который ранее уже был прооперирован по поводу катаракты, и в последние 3 года ему неоднократно проводились диагностические процедуры с медикаментозным мидриазом.

В представленном нами наблюдении отмечалась интересная картина положительного прик-теста с фенилэфрином (как в составе Мидримакса, так и в однокомпонентном препарате Ирифрине). Клинические проявления аллергической реакции в ответ на введение Мидримакса перед операцией соответствовали немедленному фенотипу (возникновение конъюнктивита и отёка мягких тканей периорбитальной области в течение нескольких минут). Вполне ожидаемо было бы получить положительную немедленную кожную пробу (волдырь и гиперемия через 20 минут), однако ответ был отсроченным (постепенное образование папулы в интервале 12–24 часов). В уже цитированной работе [7] приводится похожий случай быстрого развития блефароконъюнктивита после одновременного введения глазных капель фенилэфрина, тропикамида и оксибупрокаина и замедленный (через 72 часа) положительный результат прик-теста и внутрикожного теста с фенилэфрином. Можно согласиться с авторами, которые объясняют этот факт замедленным всасыванием фенилэфрина в кожу предплечья в сравнении с конъюнктивой и тонкой кожей век.

Несмотря на возможность отсроченной или замедленной реакции на прик-тест, а также вероятность получить отрицательный ответ, тем не менее при подозрении на лекарственную аллергию немедленного типа всегда рекомендуется начинать кожное тестирование именно с этой пробы, как более специфичной и безопасной, чем внутрикожный тест. Достоинством кожных прик-тестов является и то, что для их выполнения можно использовать любые формы ЛС и применять в неразведённом виде (как есть). В последние годы прик-тест используют не только при немедленной лекарственной аллергии, но и в некоторых случаях гиперчувствительности замедленного типа с получением положительного результата [10].

В нашем наблюдении ещё два аспекта требуют обсуждения. Первый: по-видимому, несколько больший размер папулы в месте введения Мидримакса в сравнении с Ирифрином связан с тем, что в первом случае концентрация фенилэфрина в официальном препарате составляла 50 мг/мл, а во втором — 25 мг/мл. Второй закономерный вопрос, не могла ли быть причиной острой клинической реакции аллергия не на действующее вещество, а на консервант? Во всех протестированных глазных каплях присутствовал бензалкония хлорид, поэтому положительный

результат прик-теста только на те препараты, в которых был фенилэфрин, свидетельствует об отсутствии сенсibilизации к бензалкония хлориду у нашего пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Контактная аллергия глаз связана с большим числом ЛС, среди которых в последние годы нередко отмечается фенилэфрин, имеющий широкий спектр показаний в офтальмологии. Применение фенилэфрина в виде глазных капель может быть причиной острого блефароконъюнктивита, аллергического контактного дерматита кожи век и лица с замедленным развитием, а в редких случаях фульминантного кератоконъюнктивита. При лечении болезней глаз, диагностических манипуляциях, а также во вводном периоде офтальмологических операций, как правило, одновременно вводится несколько препаратов. В условиях полипрагмазии даже самым тщательным образом собранный фармакологический анамнез далеко не всегда позволяет определить причинно-значимый лекарственный аллерген. В таких случаях наиболее доступными, простыми в исполнении и в то же время информативными методами специфической диагностики аллергии служат кожные тесты. Начинают тестирование обычно с прик-теста: для его выполнения можно использовать любые формы ЛС и применять их в неразведённом виде, «как есть». После постановки прик-теста оценивают не только немедленный кожный ответ, но также отсроченный и замедленный, и только в случае отрицательного результата при немедленном клиническом фенотипе аллергии переходят к внутрикожному тесту.

В представленном случае выполнение прик-тестов с разными препаратами позволило определить фенилэфрин как причину аллергии во вводном периоде офтальмологической операции и рекомендовать круг безопасных ЛС для последующего ведения пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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
2. Яни Е.В., Позднякова В.В., Селиверстова К.Е. Новые возможности терапии лекарственных офтальмоаллергозов // *Российский офтальмологический журнал*. 2017. Т. 10, № 3. С. 108–112. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-3-108-112
3. Терехова Е.П. Аллергический конъюнктивит // *Клиническая аллергология. Руководство для практикующих врачей* / под ред. Н.М. Нешаевой, Б.А. Черняка. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. С. 143–181.
4. Ahlström M.G., Skov L., Heegaard S., et al. Topical eye medications causing allergic contact dermatitis // *Contact Dermatitis*. 2023. Vol. 88, N 4. P. 294–299. doi: 10.1111/cod.14245

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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 поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: И.И. Воржева — поиск и анализ литературы по теме публикации, написание и редактирование текста статьи, наблюдение за лечебно-диагностическим процессом, отбор иллюстраций; И.В. Барахтенко — курация пациента, поиск и анализ литературы по теме публикации, отбор иллюстраций.

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. 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. I.I. Vorzheva — search and analysis of literature on the topic of publication, writing the text of the article, editing the text of the article, supervision of the medical and diagnostic process, selection of illustrations; I.V. Barachenko — curation, search and analysis of literature on the topic of publication, selection of illustrations.

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

5. Gilissen L., De Decker L., Hulshagen T., Goossens A. Allergic contact dermatitis caused by topical ophthalmic medications: Keep an eye on it! // *Contact Dermatitis*. 2019. Vol. 80, N 5. P. 291–297. doi: 10.1111/cod.13209
6. Mughal A.A., Kalavala M. Contact dermatitis to ophthalmic solutions // *Clin Exp Dermatol*. 2012. Vol. 37, N 6. P. 593–597; quiz 597–598. doi: 10.1111/j.1365-2230.2012.04398.x
7. Botelho C., Rodrigues J., Castel Branco M.G. Allergic contact blepharoconjunctivitis with phenylephrine eyedrops: The relevance of late readings of intradermal tests // *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007. Vol. 35, N 4. P. 157–158. doi: 10.1157/13108227
8. Себекина О.В., Передкова Е.В., Воржева И.И. Современные методы диагностики аллергических заболеваний. *Клиническая аллергология. Руководство для практикующих врачей* / под ред. Н.М. Нешаевой, Б.А. Черняка. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. С. 16–113.

9. Ильина Н.И., Латышева Т.В., Мясникова Т.Н., Романова Т.С. Методические рекомендации по диагностике лекарственной аллергии. Москва: ГНЦ институт иммунологии, 2022. 33 с.
10. Barbaud A., Castagna J., Soria A. Skin tests in the work-up of cutaneous adverse drug reactions: A review and update // *Contact Dermatitis*. 2022. Vol. 86, N 5. P. 344–356. doi: 10.1111/cod.14063
11. Vu B., Wong A., Marcus-Freeman S. Allergic reaction to phenylephrine // *Fed Pract*. 2017. Vol. 34, N 2. P. 41–44.
12. Kato M., Nitta K., Kano Y., et al. Case of phenylephrine hydrochloride-induced periorbital contact dermatitis with fulminant keratoconjunctivitis causing pseudomembrane

- formation // *J Dermatol*. 2018. Vol. 45, N 2. P. e27–e28. doi: 10.1111/1346-8138.14077
13. Veramme J., de Zaeytijd J., Lambert J., Lapeere H. Contact dermatitis in patients undergoing serial intravitreal injections // *Contact Dermatitis*. 2016. Vol. 74, N 1. P. 18–21. doi: 10.1111/cod.12478
14. Rojas-Hijazo B., Garcés M.M., Segura N., et al. Anaphylactic reaction after intake of phenylephrine and tolerance of other sympathomimetic drugs // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007. Vol. 17, N 6. P. 421–422.
15. Abad R.L., Sotés P.I., Murga M.C., et al. Fixed drug eruption induced by phenylephrine: A case of polysensitivity // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009. Vol. 19, N 4. P. 322–323.

REFERENCES

1. 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
2. Yani EV, Pozdnyakova VV, Seliverstova KE. New possibilities of drug therapy ophthalmoallergosis. *Russ Ophthalmol J*. 2017;10(3): 108–112. (In Russ). doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-3-108-112
3. Terekhova EP. Allergic conjunctivitis. In: Nenasheva N.M., Chernyak B.A., editors. *Clinical Allergology. Guidelines for practitioners*. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. P. 143–181. (In Russ).
4. Ahlström MG, Skov L, Heegaard S, et al. Topical eye medications causing allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2023; 88(4):294–299. doi: 10.1111/cod.14245
5. Gilissen L, De Decker L, Hulshagen T, Goossens A. Allergic contact dermatitis caused by topical ophthalmic medications: Keep an eye on it! *Contact Dermatitis*. 2019;80(5):291–297. doi: 10.1111/cod.13209
6. Mughal AA, Kalavala M. Contact dermatitis to ophthalmic solutions. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37(6):593–597; quiz 597–598. doi: 10.1111/j.1365-2230.2012.04398.x
7. Botelho C, Rodrigues J, Castel Branco MG. Allergic contact blepharoconjunctivitis with phenylephrine eyedrops: The relevance of late readings of intradermal tests. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007;35(4):157–158. doi: 10.1157/13108227
8. Sebekina OV, Peredkova EV, Vorzheva II. Modern methods of diagnosing allergic diseases. In: Nenasheva N.M., Chernyak B.A., editors. *Clinical Allergology. Guidelines for practitioners*. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. P. 16–113. (In Russ).
9. Ilyina NI, Latysheva TV, Myasnikova TN, Romanova TS. Guidelines for the diagnosis of drug allergies. Moscow: State Scientific Center Institute of Immunology; 2022. 33 p. (In Russ).
10. Barbaud A, Castagna J, Soria A. Skin tests in the work-up of cutaneous adverse drug reactions: A review and update. *Contact Dermatitis*. 2022;86(5):344–356. doi: 10.1111/cod.14063
11. Vu B, Wong A, Marcus-Freeman S. Allergic reaction to phenylephrine. *Fed Pract*. 2017;34(2):41–44.
12. Kato M, Nitta K, Kano Y, et al. Case of phenylephrine hydrochloride-induced periorbital contact dermatitis with fulminant keratoconjunctivitis causing pseudomembrane formation. *J Dermatol*. 2018;45(2):e27–e28. doi: 10.1111/1346-8138.14077
13. Veramme J, de Zaeytijd J, Lambert J, Lapeere H. Contact dermatitis in patients undergoing serial intravitreal injections. *Contact Dermatitis*. 2016;74(1):18–21. doi: 10.1111/cod.12478
14. Rojas-Hijazo B, Garcés MM, Segura N, et al. Anaphylactic reaction after intake of phenylephrine and tolerance of other sympathomimetic drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(6):421–422.
15. Abad RL, Sotés PI, Murga MC, et al. Fixed drug eruption induced by phenylephrine: A case of polysensitivity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(4):322–323.

ОБ АВТОРАХ

* **Воржева Ирина Ивановна**, канд. мед. наук, доцент; адрес: Россия, 664079, Иркутск, м-н Юбилейный-100; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9405-854X>; eLibrary SPIN: 4872-0998; e-mail: vorzheva.irina@gmail.com

Барактенко Ирина Владимировна; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7585-8948>; e-mail: irina.barachtenko2011@gmail.com

AUTHORS' INFO

* **Irina I. Vorzheva**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; address: Yubileinyi-100, 664079 Irkutsk, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9405-854X>; eLibrary SPIN: 4872-0998; e-mail: vorzheva.irina@gmail.com

Irina V. Barachtenko; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7585-8948>; e-mail: irina.barachtenko2011@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA12071>

Как подобрать антигистаминное средство с учётом индивидуальных особенностей пациента: от фармакокинетики до профилирования

Н.М. Ненашева¹, О.В. Себекина^{1, 2}, М.Ю. Передельская^{1, 2}, К.А. Акмалова¹¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация² Городская клиническая больница № 24, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Авторы статьи описывают зависимость эффективности любого лекарственного препарата от «правильности» его выбора для пациента и делают вывод, что профилирование пациентов может служить действенным клиническим методом подбора оптимальной терапии. При назначении антигистаминных препаратов предлагают использовать следующие основные профили пациентов: дети, работающие взрослые, пожилые пациенты. Каждый профиль имеет свои особенности назначения.

В статье приводится собственный клинический опыт использования фексофенадина на основании профилирования пациентов. В качестве конкретных примеров приведены случаи терапии фексофенадином пациентов с аллергическим ринитом и хронической крапивницей. Фексофенадин имеет оптимальный профиль безопасности с минимальным влиянием на концентрацию внимания и когнитивные способности, в связи с чем он может быть рекомендован работникам, деятельность которых связана со скоростью психомоторных реакций, школьникам и студентам вузов, пожилым пациентам, имеющим высокую лекарственную нагрузку и коморбидность.

В статье рассматриваются подходы к выбору оптимального антигистаминного препарата второго поколения у пациентов, обращающихся за первичной медицинской помощью при возникновении симптомов крапивницы и аллергического ринита.

Ключевые слова: фексофенадин; профилирование пациентов; крапивница; аллергический ринит; фармакокинетика; фармакогенетика.

Как цитировать

Ненашева Н.М., Себекина О.В., Передельская М.Ю., Акмалова К.А. Как подобрать антигистаминное средство с учётом индивидуальных особенностей пациента: от фармакокинетики до профилирования // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 2. С. 218–228. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA12071>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA12071>

How to fit an antihistamine, taking into account the individual characteristics of the patient: From pharmacokinetics to profiling

Natalia M. Nenasheva¹, Oksana V. Sebekina^{1, 2}, Marina Yu. Peredelskaya^{1, 2}, Kristina A. Akmalova¹

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

² City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The authors of the article describe the dependence of the effectiveness of any drug on the "correctness" of its choice for the patient and conclude that patient profiling can serve as an effective clinical method for selecting optimal therapy. When prescribing antihistamines, it is suggested to use the following main patient profiles: children, working adults, elderly patients. Each profile has its own specific purpose.

The article presents own clinical experience of using fexofenadine based on patient profiling. Cases of fexofenadine therapy in patients with allergic rhinitis and chronic urticaria are given as specific examples. Fexofenadine has an optimal safety profile with minimal impact on concentration and cognitive abilities. In this regard, it can be recommended to employees whose activities are associated with the speed of psychomotor reactions, schoolchildren and university students, elderly patients with high drug load and comorbidity.

The article discusses approaches to choosing the optimal second-generation antihistamine in patients of these groups seeking primary medical care when symptoms of urticaria and allergic rhinitis occur.

Keywords: fexofenadine; patient profiling; urticaria; allergic rhinitis; pharmacokinetics; pharmacogenetics.

To cite this article

Nenasheva NM, Sebekina OV, Peredelskaya MYu, Akmalova KA. How to fit an antihistamine, taking into account the individual characteristics of the patient: From pharmacokinetics to profiling. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(2):218–228. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA12071>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Заболеваемость аллергическими болезнями растёт с каждым годом и на сегодняшний день остаётся серьёзной клинической проблемой и задачей общественного здравоохранения [1]. Несмотря на широкий выбор антигистаминных препаратов (АГП), контроль над проявлениями аллергических симптомов, таких как кожный зуд, кашель, уртикарные высыпания, заложенность носа и другие, зачастую остаётся неудовлетворительным, что значительно снижает качество жизни пациентов и ведёт к экономическим потерям [2]. В настоящее время препаратами выбора для долгосрочной фармакотерапии аллергических заболеваний являются АГП второго поколения (АГП-2), которые значительно превосходят своих предшественников — АГП первого поколения (АГП-1) — по критериям безопасности и эффективности.

Для того чтобы выбор не был случайным, а носил обоснованный характер, стоит учитывать несколько факторов, в частности особенности фармакокинетики и фармакодинамики конкретного АГП. Важным показателем эффективности АГП является «занятость» H_1 -гистаминовых рецепторов, т.е. аффинность, что зависит от особенностей структуры лекарственного вещества. Аффинность к H_1 -гистаминовым рецепторам центральной нервной системы исследуется как показатель проявления седативного свойства препарата. С помощью

позитронно-эмиссионной томографии с использованием [^{11}C]-доксепина измеряют «занятость» гистаминовых H_1 -рецепторов в головном мозге человека [3]. В зависимости от степени аффинности антигистаминные препараты разделили на три группы: без седативного эффекта (<20%), менее седативные (20–50%) и седативные ($\geq 50\%$). По результатам измерений, проведённых несколькими исследовательскими группами, в неседативную группу входят биластин (20 мг), фексофенадин (60–120 мг), левоцетиризин (5 мг), эпинастин (20 мг), эбастин (10 мг), лоратадин (10 мг), терфенадин (60 мг), цетиризин (10 мг), олопатадин (5 мг) и бепотастин (10 мг); рис. 1 [4].

Характеристика антигистаминных препаратов второго поколения

H_1 -антигистаминные средства второго поколения, которые сейчас применяются наиболее широко, не только лишены многих недостатков препаратов первого поколения, но также обладают рядом преимуществ. Так, АГП-2 связываются с H_1 -рецепторами неконкурентно и быстро оказывают клинический эффект с длительным действием (на протяжении 24 часов); как правило, не вызывают привыкания (нет тахифилаксии). В связи с более высоким профилем безопасности и оптимальным режимом дозирования (однократно в день) АГП-2 предпочтительны для пожилых пациентов

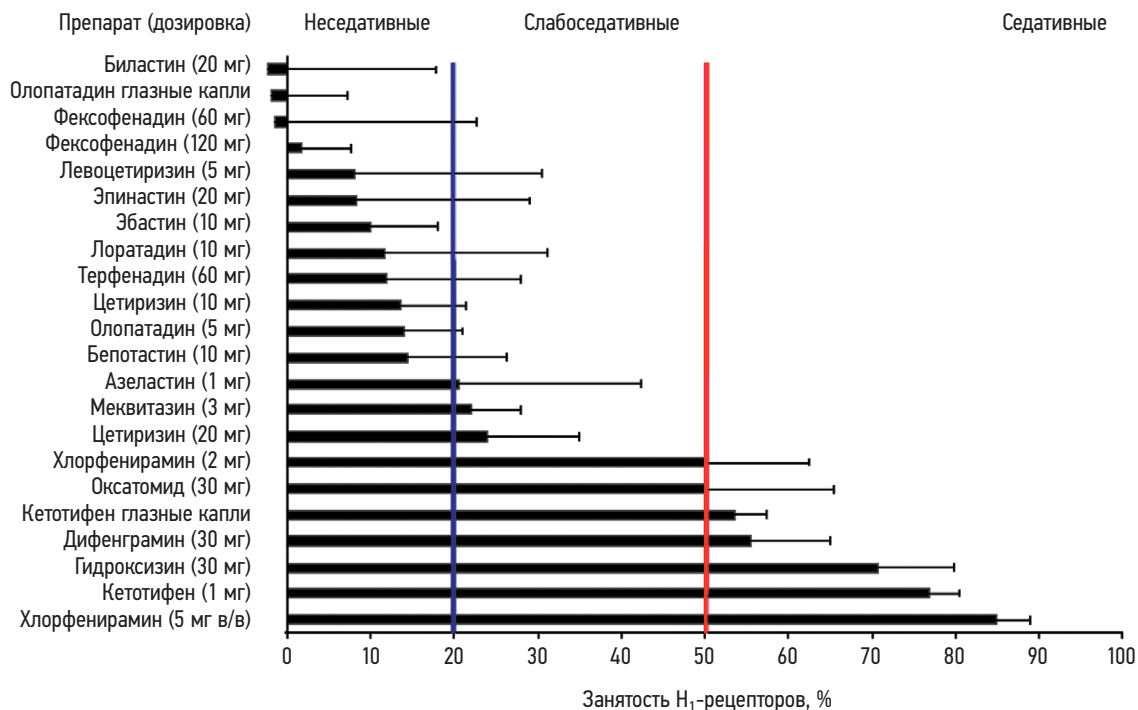


Рис. 1. Занятость H_1 -гистаминовых рецепторов головного мозга после приёма антигистаминных препаратов по данным позитронно-эмиссионной томографии¹.

Fig. 1. Employment of H_1 -histamine receptors of the brain after taking antihistamines according to positron emission tomography¹.

¹ Electronic medicines compendium. Search results for Fexofenadine. Режим доступа: <https://www.medicines.org.uk/emc>.

(старше 65 лет). АГП-2 обладают минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, в результате чего практически не оказывают седативного действия, поэтому их можно рекомендовать для приёма специалистам, работа которых требует высокой концентрации внимания (например, водителям), школьникам и студентам [5].

Стоит обратить внимание, что АГП-2 являются неоднородной группой, прежде всего в силу особенностей их метаболизма. Рассмотрим этот момент подробнее.

Среди АГП-2 выделяют две подгруппы:

- метаболизируемые препараты (лоратадин, эбастин, терфенадин, астемизол, при этом два последних не применяются в силу их кардиотоксичности), которые оказывают терапевтический эффект только после трансформации в печени под воздействием изофермента CYP 3A4 системы цитохрома P450 с образованием активных соединений;
- активные метаболиты (цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин, фексофенадин, биластин) — препараты, поступающие в организм в виде активного вещества, т.е. неметаболизируемые.

АГП-2, относящиеся к активным метаболитам, также имеют некоторые внутригрупповые различия. В двойном слепом плацебоконтролируемом перекрёстном исследовании японских учёных было показано, что занятость H₁-гистаминовых рецепторов в головном мозге для фексофенадина была 0,1%, в то время как для цетиризина составила 26,0%. Результаты исследования клинического эффекта также показали, что цетиризин имел тенденцию к усилению сонливости в отличие от фексофенадина [6].

В целом, терапевтическая эффективность АГП-2 подтверждена в клинических испытаниях при различных нозологических формах, таких как круглогодичный и сезонный аллергический ринит, хроническая крапивница. Тем не менее врачи разных специальностей, которые используют в своей клинической практике АГП, знают, что в ряде случаев возникает сложность с выбором препарата конкретному пациенту, который приходится «подбирать» методом проб и ошибок. Выбирая АГП-2, следует ориентироваться на конкретную клиническую ситуацию с учётом индивидуальных особенностей каждого пациента. Чаще выбор этих препаратов осуществляется эмпирически, однако есть множество нюансов, определяющих, насколько эффективен и безопасен будет тот или иной АГП для конкретного пациента. В связи с этим полезным будет использование профилирования пациентов.

ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ВЫБОРА АНТИГИСТАМИННОГО ПРЕПАРАТА: ПРИМЕРЫ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Суть профилирования пациентов состоит в идентификации потребностей каждого из них, учёте конкретных

особенностей жизни и деятельности, а также мониторинге специфичных для каждого профиля потенциальных реакций на терапию, в том числе предусматривает варианты пересмотра терапии и привлечения по необходимости других медицинских специалистов.

Для практического применения можно выделить следующие профили пациентов: дети; работающие взрослые; пожилые пациенты [7].

Дети

Основной деятельностью для детей и подростков является обучение, поэтому АГП должны максимально обеспечивать такое требование, как отсутствие влияния на когнитивные функции. Особенностью применения АГП у школьников является необходимость по возможности избегать седативных препаратов, так как седация влияет на способность к обучению. При этом необходимо учитывать, что неконтролируемый аллергический ринит и сам по себе негативно влияет на познавательные способности [8].

Для категории пациентов «дети» немаловажной составляющей поведения является длительное и регулярное пребывание на улице, особенно в весенне-летний период. Следует отметить, что сезон цветения основных аллергенных растений традиционно совпадает с периодом проведения единого и основного государственного экзамена в средней школе.

Успех во время сдачи экзаменов, активного учебного процесса, а также в играх и спортивных состязаниях напрямую зависит от здоровья ребёнка. При возникновении симптомов поллиноза и неконтролируемом течении аллергического ринита у детей значительно снижается качество сна, что дополнительно влияет на успехи в школе и социальную жизнь ребёнка [9].

Приводим собственное клиническое наблюдение пациента — подростка с аллергическим ринитом.

Описание клинического случая 1

О пациенте. На приём к аллергологу обратился подросток в возрасте 15 лет в связи с выраженной заложенностью носа, зудом в глазах, чиханием, сонливостью. Поводом для обращения за медицинской помощью послужило то, что симптомы ринита негативно отражались на успеваемости в школе и препятствовали подготовке к основному государственному экзамену.

Анамнез заболевания. Известно, что проявления ринита в виде чихания, ринореи, зуда в носу и конъюнктивита наблюдаются с возраста 5 лет, начинаются в весенний период (с конца апреля) и продолжаются до конца июня. Симптомы беспокоят ребёнка ежегодно. Родители обращались за медицинской помощью к аллергологу: проведено аллергологическое обследование, выявлена сенсibilизация к пыльце деревьев и злаковых трав, а также к эпидермальным аллергенам (шерсть кошки). С этого момента ежегодно в период с апреля по июнь пациент выезжал за пределы ареала цветения причинно-значимых

аллергенов и проживал у бабушки в городе с альтернативным климатом.

В 2022 году в связи с необходимостью сдачи основного государственного экзамена пациент не смог покинуть место постоянного проживания. С наступлением сезона цветения у подростка появились выраженная заложенность носа, обильное чихание, слезотечение, зуд век. Пациент отметил снижение концентрации внимания, а при проведении пробного тестирования по предмету наблюдал уменьшение скорости принятия решения, что, несмотря на высокий общий балл успеваемости, привело к крайне неудовлетворительному результату работы. Мальчик предъявлял жалобы на неспособность сконцентрироваться, выраженную сонливость во время учебного процесса, нарушение нормального засыпания, а после ночного сна не чувствовал себя отдохнувшим. Пациент самостоятельно начал приём АГП-1 (хлоропирамин по 1 таблетке 3 раза в день), на фоне чего отметил улучшение носового дыхания, значительное купирование зуда в полости носа и зуда век, а также практически полное купирование отделяемого из носа, однако сонливость резко усилилась (пребывание в школе стало «невыносимым» из-за постоянного желания спать). Пациент отметил, что практически не запоминает информацию, получаемую на уроках и дополнительных занятиях. Поскольку для пациента и его родителей было крайне важным успешное прохождение экзаменов, риск «провала» из-за симптомов болезни или получаемой терапии вызывал выраженную тревогу и раздражение.

Диагноз, лечение. Поводом для обращения явилась необходимость подбора оптимальной терапии. На основании жалоб и анамнеза был установлен диагноз: «Аллергический ринит, персистирующее течение средней степени тяжести, обострение. Аллергический конъюнктивит, обострение. Сенсibilизация к пыльцевым (деревья и злаковые травы), эпидермальным (шерсть кошки) аллергенам». Рекомендовано соблюдение элиминационных мероприятий (использование защитных средств на улице, соблюдение мер личной гигиены, смена одежды и душ по возвращении домой в период пыльцевого сезона и т.п.). Запланировано дообследование с установлением точного спектра сенсibilизации и решением вопроса о проведении аллергенспецифической иммунотерапии в осенне-зимний период. В качестве симптоматической терапии назначен фексофенадин (Фексадин) в дозе 120 мг, спрей мометазона фураат по 50 мкг 2 раза в день по 1 инсуффляции в каждую ноздрю, промывание полости носа водно-солевыми растворами.

Результаты. При осмотре через 2 недели пациент отметил значительное улучшение состояния, полное отсутствие симптомов дневной сонливости и трудностей с засыпанием, однако отметил, что в вечернее время испытывает симптомы заложенности носа.

Первый экзамен в рамках основного государственного экзамена был сдан, и пациент, по самоощущению, был

удовлетворён тем результатом, который он продемонстрировал на экзамене. Пациент отметил, что не использовал назальный спрей и ограничился только применением фексофенадина, и на фоне этой терапии смог достичь почти полного контроля заболевания. Полученный эффект мальчика приятно удивил, и он твёрдо решил, что все рекомендации врачей будет выполнять.

Работающие взрослые

Второй профиль пациентов — это работающие взрослые, которые имеют свои особенности при назначении терапии. Сами по себе симптомы аллергического заболевания значительно снижают качество жизни и влияют на производительность труда. Неправильный выбор антигистаминных препаратов может привести к плохому контролю симптомов и нежелательным побочным эффектам, что в свою очередь может ухудшить когнитивные функции и производительность труда, общее качество жизни [10].

Описание клинического случая 2

О пациенте. Больной Л., 36 лет, обратился к аллергологу с жалобами на распространённые уртикарные высыпания с сильным кожным зудом, сонливость, раздражительность, плохой сон.

Анамнез заболевания. С марта 2022 года пациента беспокоит уртикарная сыпь без видимой причины, усиливающаяся в вечернее время. Элементы проходят бесследно в течение суток, температура тела не повышается, иных жалоб со стороны других органов нет. Аллергоанамнез не отягощён. Бытовую, пыльцевую, эпидермальную, пищевую аллергию отрицает. Лекарственную гиперчувствительность не отмечал. Сопутствующие заболевания отрицает.

Диагноз, лечение. При обследовании диагностирован хронический гастрит, не ассоциированный с *Helicobacter pylori*.

По заключению ультразвукового исследования органов брюшной полости: хронический панкреатит без признаков обострения.

Клинический и биохимический анализы крови, гормоны щитовидной железы, общий анализ мочи: все показатели в пределах нормальных значений.

При осмотре: нормостеник, на коже туловища, конечностей — уртикарные высыпания до 2–3 см (рис. 2). Периферических отёков нет. Носовое дыхание несколько затруднено. Над лёгкими — везикулярное дыхание. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Тоны сердца ясные. Артериальное давление 121/76 мм рт.ст., пульс 78. Живот мягкий, безболезненный. Стул, мочеиспускание в норме.

Аллерголог поликлиники по месту жительства диагностировал хроническую спонтанную крапивницу средней степени тяжести, частично контролируемую. Балл по дневнику активности крапивницы (Urticaria Activity Score 7, UAS-7) — 26. Назначена терапия цетиризина в дозе 10 мг по 1 таблетке 2 раза в день (пациент



Рис. 2. Больной Л., 36 лет, с хронической спонтанной крапивницей средней степени тяжести (клинический случай 2): уртикарные высыпания розового цвета, не склонные к слиянию, на коже туловища (а) и конечностей (b).

Fig. 2. Patient L., 36 years old (clinical case 2) with chronic spontaneous urticaria of moderate severity: Pink urticaria, not prone to fusion, on the skin of the trunk (a) and extremities (b).



Рис. 3. Тот же пациент на фоне терапии цетиризином в дозе 20 мг (1 таблетка 10 мг 2 раза в день): единичные высыпания розового цвета.

Fig. 3. The same patient on the background of cetirizine therapy at a dose of 20 mg (1 tablet 10 mg 2 times a day): Single pink rashes.

подписал информированное согласие на приём препарата в дозе, превышающей терапевтическую).

С апреля 2022 года больной стал отмечать уменьшение сыпи (12 баллов по UAS-7) (рис. 3), улучшился ночной сон, однако пациент отметил умеренную сонливость в дневные часы. Ввиду развившейся сонливости была предпринята попытка снижения дозы препарата с 20 мг до 10 мг, однако в ответ на снижение дозы уртикарные высыпания вновь увеличились.

Результаты. В результате терапии цетиризином в удвоенной дозе отмечена положительная динамика течения крапивницы, достигнут контроль заболевания, но, к сожалению, больного беспокоила сонливость в дневные часы. Для пациента — водителя рейсового автобуса — непременным условием является высокая концентрация внимания. В этой связи пациент был переведён на терапию фексофенадином (Фексадин) в дозе 180 мг по 1 таблетке 2 раза в день (пациентом подписано информированное согласие о применении дозы 360 мг фексофенадина). На фоне проводимой терапии в суточной дозе 360 мг отмечался хороший контроль крапивницы (6 баллов по UAS-7), сонливость в дневные часы не беспокоила, ночной сон не был нарушен, процесс засыпания не страдал. С конца января 2023 года больной стал принимать Фексадин по 180 мг в сутки, однократно, утром после завтрака, с положительным эффектом (6–8 баллов по UAS-7), согласно данным дневника ведения крапивницы. При осмотре кожа чистая, периферических отёков нет, высыпания не визуализируются. Пациент работоспособен, днём активен, улучшился сон в ночные часы, эмоционально стабилен, повысилась настроенность, расширился круг интересов.

Пожилые пациенты

Следующий выделенный профиль — это пожилые пациенты. Они представляют ещё одну группу особой терапевтической тактики. При назначении АГП следует учитывать сопутствующие заболевания и их терапию, а также оценивать функцию печени и почек, так как с возрастом количество сопутствующих заболеваний, требующих специализированной или междисциплинарной помощи, а также сочетанного применения нескольких лекарственных препаратов, увеличивается. Полипрагмазия является важным вопросом, связанным с мультиморбидностью [11]. Частым состоянием у пациентов пожилого возраста являются снижение функции печени или почек, а также изменение моторики кишечника. Это может ухудшить метаболизм и выведение АГП и привести, таким образом, к неблагоприятным последствиям или даже токсичности. Именно поэтому коррекция доз в этой группе пациентов необходима [12].

У пациентов пожилого возраста, особенно у лиц с признаками деменции, следует избегать применения седативных АГП, так как у них имеется риск возбуждения и делирия [13]. Пожилым пациентам рекомендуется назначать только неседативные АГП-2 для предотвращения риска падений. Для таких пациентов оптимален препарат с однократным приёмом.

Описание клинического случая 3

О пациенте. Пациентка К., 67 лет, обратилась к аллергологу с жалобами на периодически возникающие зудящие высыпания на коже всего тела, проходящие в течение нескольких часов бесследно, редкие отёки лица

(преимущественно губ), раздражительность, лабильность настроения, плаксивость, бессонницу.

Анамнез заболевания. С весны 2021 года стала отмечать появление зудящих волдырных высыпаний на коже всего тела без видимой причины; лечилась у терапевта в поликлинике по месту жительства. Принимала антигистаминные препараты (хлоропирамин перорально и внутримышечно), курсами дексаметазон внутримышечно. В ноябре 2021 года впервые появился отёк лица, купирован дексаметазоном. Рецидивы крапивницы возникали 1 раз в 2–3 месяца, по поводу чего были назначены антигистаминные препараты первого и второго поколений (кетотифена фумарат, лоратадин, эбастин) в разных дозировках с временным положительным эффектом. Очередное обострение генерализованной крапивницы и появление ангиоотёка в области лица наблюдалось в декабре 2022 года (рис. 4). С обострением хронической спонтанной крапивницы пациентка госпитализирована в отделение аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГKB № 24 ДЗМ.

Диагноз, лечение. В результате проведённого обследования данных о системных заболеваниях соединительной ткани, заболеваниях эндокринной системы, паразитозе не получено. На фиброгастродуоденоскопии хронический поверхностный пангастрит. Результаты лабораторных показателей крови и мочи в пределах нормальных значений. Генерализованную крапивницу и ангиоотёк в области лица купировали системным глюкокортикостероидом и АГП парентерально.

Выписана с диагнозом «Хроническая спонтанная крапивница средней степени тяжести, частично контролируемая. Гипертоническая болезнь II стадии, III степени риска, риск сердечно-сосудистых осложнений 3. Гипертоническое

сердце. Хроническая ишемия головного мозга. Цереброваскулярная болезнь. Хронический гастрит, ремиссия. Гонартроз правого коленного сустава».

Амбулаторно продолжала наблюдение у аллерголога-иммунолога, подобрана гипотензивная терапия (замена лозартана) — амлодипин в дозе 10 мг, моксонидин по 0,2 мг. Пациентка после выписки принимала биластин в дозе 20 мг по 1 таблетке 2 раза в день в течение 2 недель, однако единичные уртикарии с зудом продолжали беспокоить (14 баллов по UAS-7); рис. 5.

Из-за отсутствия ожидаемого эффекта от биластина, который пациентка приобретала ежемесячно, и серьёзной нагрузки на бюджет пенсионерки было принято решение о переводе на фексофенадин в дозе 180 мг по 1 таблетке 2 раза в день. Экономически приемлемым вариантом был Фексадин.

Результаты. В феврале 2023 года пациентка не предъявляла жалоб на высыпания и ангиоотёки. При оценке дневника активности крапивницы UAS-7 — 6 баллов. Гемодинамические показатели на предложенной гипотензивной терапии стабильные. Пациентка стала уравновешенной, ночной сон улучшился. Больной назначен фексофенадин в стандартной дозе 180 мг/сут в течение последующего месяца. Рекомендовано продолжить вести дневник активности крапивницы. Амбулаторно проведены контрольные анализы крови (клинический и биохимический) — патологических отклонений в показателях не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В реальной клинической практике можно встретить пациента с аллергическим ринитом или хронической



Рис. 4. Пациентка К., 67 лет, с хронической спонтанной крапивницей средней степени тяжести (клинический случай 3) на момент госпитализации: кожные покровы с высыпаниями и отёком в области правой ушной раковины (а); уртикарные элементы в области нижних конечностей (б).

Fig. 4. Patient K., 67 years old, with a diagnosis of chronic spontaneous urticaria of moderate severity (clinical case 3) at the time of hospitalization: skin with rashes and swelling in the right auricle (a); urticarial elements in the lower extremities (b).



Рис. 5. Тот же пациент: кожные покровы с уртикарными элементами на фоне терапии биластином.

Fig. 5. The same patient: skin with urticarial elements on the background of Bilastin therapy.

крапивницей любого профиля. Основные требования к АГП — сильная и селективная блокада H_1 -рецепторов; выраженный противоаллергический эффект; быстрое наступление клинического эффекта; продолжительность действия 24 часа; отсутствие тахифилаксии, а также клинически значимых взаимодействий с пищей, лекарственными препаратами, транспортными белками, системой цитохрома P450 3A [14].

Согласно официальной инструкции по применению препарата фексофенадин (Фексадин)², показанием к применению являются аллергический ринит и хроническая идиопатическая крапивница у пациентов в возрасте старше 12 лет.

Как и все АГП нового поколения, фексофенадин широко используется при аллергических заболеваниях. В 2019 году опубликован систематический обзор и метаанализ, в котором проводилось сравнение клинических эффектов и безопасности фексофенадина с другими АГП и плацебо у здоровых субъектов и пациентов с аллергией. Оценивая безопасность, учитывали побочные явления, седативные эффекты и влияние на когнитивные/психомоторные функции пациентов [15]. Известно, что фексофенадин — это активный метаболит терфенадина — высокоселективного антагониста H_1 -рецепторов. Препарат оказывает активное антигистаминное действие [15]. В исследовании Д.Г. Фридлянд [16] было показано, что фексофенадин обладает наибольшей частотой максимального торможения кожной реакции на гистамин (исследование проводилось *in vivo* на группе пациентов с установленным диагнозом поллинозом, в качестве препаратов сравнения использовались эбастин 10 мг, лоратадин 10 мг, цетиризин 10 мг, фексофенадин 120 мг, клемастин 1 мг). При испытании всех пяти препаратов на одном и том же пациенте при общем числе обследованных 50 человек было получено, что сила антигистаминного действия испытанных препаратов распределяется по мере убывания следующим образом: фексофенадин > цетиризин > эбастин > лоратадин > клемастин. Кроме того, фексофенадин не обладает кардиотоксичностью и поэтому имеет минимальное влияние на печёночный метаболизм (поскольку только 5% дозы фексофенадина метаболизируется в печени). Как субстрат Р-гликопротеина, фексофенадин, который очень незначительно проникает через гематоэнцефалический барьер, не оказывает седативного эффекта и не влияет на другие основные функции центральной нервной системы [17].

По результатам системного обзора и метаанализа С.З. Huang и соавт. [15], фексофенадин продемонстрировал высокую скорость ингибирования волдырной реакции, вызванной гистамином. По сравнению с АГП-1, фексофенадин вызывал значительно меньшую частоту нежелательных реакций (ОШ 0,446; 95% ДИ 0,214–0,929; $p=0,031$), а при сравнении с АГП-2 в частоте развития таких реакций существенных различий не было (ОШ 0,987;

95% ДИ 0,815–1,195; $p=0,890$). При сравнении с плацебо частота нежелательных реакций в этих двух группах также не отличалась (ОШ 0,999; 95% ДИ 0,863–1,156; $p=0,987$). Данные систематического обзора и метаанализа продемонстрировали лучший профиль безопасности фексофенадина при сравнении с АГП-2, аналогичный плацебо [15]. Это позволяет рекомендовать фексофенадин пациентам следующих групп:

- работникам, деятельность которых связана со скоростью психомоторных реакций или с безопасностью других людей (например, водители транспорта), — для отсутствия сонливости;
- школьникам и студентам вузов — для сохранения сфокусированного внимания;
- пожилым пациентам, имеющим коморбидные заболевания и в связи с этим высокую лекарственную нагрузку, с целью избежать риска дополнительного лекарственного взаимодействия.

Для любого лекарственного средства важны все стадии метаболизма. Фексофенадин является хорошо изученным лекарственным средством: известно, что метаболизируется только около 5% его дозы, т.е. метаболизм может быть исключён при интерпретации фармакокинетики препарата³. Лекарственные взаимодействия практически исключены, так как фексофенадин не подвергается обширному печёночному метаболизму, следовательно, может безопасно применяться одномоментно с препаратами, которые метаболизируются цитохромом P450. Несмотря на то, что ингибиторы Р-гликопротеина (такие как кетоконазол, итраконазол, эритромицин, верапамил и ритонавир) снижают всасывание в кишечнике и приводят к повышению пиковой концентрации фексофенадина, коррекция дозы не требуется при их совместном введении, поскольку нет повышенной частоты побочных эффектов или аномалий QTc (интервал QT, скорректированный относительно частоты сердечных сокращений)⁴.

Фексофенадин имеет оптимальные параметры фармакокинетики: быстрое начало действия при приёме внутрь, отсутствие связи между абсорбцией препаратов и приёмом пищи, продолжительность лечебного эффекта до 24 часов после однократного приёма, отсутствие тахифилаксии, низкая проходимость через гематоэнцефалический барьер, что обеспечивает препарату высокий профиль безопасности. Всё это делает возможным одномоментное назначение фексофенадина с препаратами, снижающими активность системы цитохрома P450.

В настоящее время нет убедительных данных о рисках кардиальных осложнений даже при использовании повышенных доз препарата [18]. Таким образом, фексофенадин (Фексадин) отвечает главным требованиям антигистаминного препарата по части удобства эффективности

² Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению препарата Фексадин. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/>.

³ Там же.

⁴ Electronic medicines compendium. Search results for Fexofenadine. Режим доступа: <https://www.medicines.org.uk/emc>.

и безопасности, что делает его средством выбора как в купировании острых аллергических реакций, так и для длительной противоаллергической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АГП-2 широко используются для лечения аллергических заболеваний, являясь первой линией терапии аллергического ринита и крапивницы. Индивидуальный выбор АГП-2 важен для всех пациентов, но особенно для наиболее уязвимых групп, среди которых дети и подростки, пожилые лица и коморбидные пациенты с сочетанной сопутствующей терапией. Кроме того, особого внимания заслуживают пациенты, профессия которых требует высокой концентрации внимания.

АГП-2 фексофенадин (Фексадин) является активным метаболитом терфенадина, неседативным, селективным антагонистом гистаминовых H_1 -рецепторов с быстрой и длительной активностью, уникальными особенностями фармакокинетики.

Для прогнозирования ответа пациента на тот или иной АГП важную роль имеет генетическое тестирование, которое пока является прерогативой научных исследований.

Для более глубокого понимания эффективности и безопасности фексофенадина требуется дальнейшая клиническая оценка с вовлечением больших когорт пациентов. В настоящее время знания особенностей фармакокинетики и фармакодинамики препарата, его клинической эффективности и безопасности являются критерием оптимального выбора АГП-2 для конкретного пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Материалы по продукту были предоставлены компанией ООО «САН Фарма». Все решения по финальному тексту статьи принимали авторы публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brozek G., Lawson J., Szumilas D., Zejda J. Increasing prevalence of asthma, respiratory symptoms, and allergic diseases: Four repeated surveys from 1993–2014 // *Respir Med.* 2015. Vol. 109, N 8. P. 982–990. doi: 10.1016/j.rmed.2015.05.010
2. Baiardini I., Baido F., Brandi S., Canonica G.W. Allergic diseases and their impact on quality of life // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006. Vol. 97, N 4. P. 419–476. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60928-3
3. Yanai K., Watanabe T., Yokoyama H., et al. Histamine H_1 receptors in human brain visualized in vivo by [^{11}C]doxepin and positron emission tomography // *Neurosci Lett.* 1992. Vol. 137, N 2. P. 145–148. doi: 10.1016/0304-3940(92)90390-s

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.Н. Ненашева — формирование идеи; формулировка или развитие ключевых целей и задач, критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи; М.Ю. Передельская, О.В. Себекина — составление черновика рукописи или его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания, написание текста; К.А. Акмалова — поиск литературных данных, анализ имеющихся научных публикаций.

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. Product materials were provided by SUN Farma. 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. N.N. Nenasheva — formation of an idea; formulation or development of key goals and objectives, critical revision with the introduction of valuable comments intellectual content, approval of the final version of the article; M.Yu. Peredelskaya, O.V. Sebekina — drafting of the manuscript or its critical revision with the introduction of valuable comments of intellectual content, writing the text; K.A. Akmalova — search for literary data, analysis of available scientific publications

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 Russian Journal of Allergy.

4. 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, N 1. P. 213. doi: 10.3390/ijms20010213
5. Miligkos M., Dakoutrou M., Statha E., et al. Newer-generation antihistamines and the risk of adverse events in children: A systematic review // *Pediatr Allergy Immunol.* 2021. Vol. 32, N 7. P. 1533–1558. doi: 10.1111/pai.13522
6. Tashiro M., Sakurada Y., Iwabuchi K., et al. Central effects of fexofenadine and cetirizine: Measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H_1 -receptor occupancy using ^{11}C -doxepin positron emission tomography // *J Clin Pharmacol.* 2004. Vol. 44, N 8. P. 890–900. doi: 10.1177/0091270004267590

7. Baharudin A., Latiff A.H., Woo K., et al. Using patient profiles to guide the choice of antihistamines in the primary care setting in Malaysia: Expert consensus and recommendations // *Ther Clin Risk Manag.* 2019. N 15. P. 1267–1275. doi: 10.2147/TCRM.S221059
8. Blaiss M.S.; Allergic Rhinitis in Schoolchildren Consensus Group. Allergic rhinitis and impairment issues in schoolchildren: A consensus report // *Curr Med Res Opin.* 2004. Vol. 20, N 12. P. 1937–1952. doi: 10.1185/030079904x13266
9. May J.R., Dolen W.K. Management of allergic rhinitis: A review for the community pharmacist // *Clin Ther.* 2017. Vol. 39, N 12. P. 2410–2419. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.10.006
10. Church M.K., Maurer M., Simons F.E., et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: A GA(2)LEN position paper // *Allergy.* 2010. Vol. 65, N 4. P. 459–466. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x
11. Divo M.J., Martinez C.H., Mannino D.M. Ageing and the epidemiology of multimorbidity // *Eur Respir J.* 2014. Vol. 44, N 4. P. 1055–1068. doi: 10.1183/09031936.00059814
12. Slavin R.G. Treating rhinitis in the older population: special considerations // *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2009. Vol. 5, N 1. P. 9. doi: 10.1186/1710-1492-5-9
13. Maeda T., Babazono A., Nishi T. Surveillance of first-generation H1-antihistamine use for older patients with dementia in Japan: A retrospective cohort study // *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2018. Vol. 2018. P. 3406210. doi: 10.1155/2018/3406210
14. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // *Allergy.* 2008. Vol. 63, Suppl. 86. P. 8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
15. Huang C.Z., Jiang Z.H., Wang J., et al. Antihistamine effects and safety of fexofenadine: A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials // *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019. Vol. 20, N 1. P. 72. doi: 10.1186/s40360-019-0363-1
16. Фридлянд Д.Г. Индивидуализированная оценка чувствительности пациента к противогистаминному, противоаллергическому и лечебному действию современных H1-антагонистов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2002. 34 с.
17. Church M.K., Church D.S. Pharmacology of antihistamines // *Indian J Dermatol.* 2013. Vol. 58, N 3. P. 219–224. doi: 10.4103/0019-5154.110832
18. Pratt C., Brown A.M., Rampe D., et al. Cardiovascular safety of fexofenadine HCl // *Clin Exp Allergy.* 1999. Vol. 29, Suppl. 3. P. 212–216. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.0290s3212.x

REFERENCES

1. Brozek G, Lawson J, Szumilas D, Zejda J. Increasing prevalence of asthma, respiratory symptoms, and allergic diseases: Four repeated surveys from 1993–2014. *Respir Med.* 2015;109(8):982–990. doi: 10.1016/j.rmed.2015.05.010
2. Baiardini I, Braidò F, Brandi S, Canonica GW. Allergic diseases and their impact on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(4):419–476. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60928-3
3. Yanai K, Watanabe T, Yokoyama H, et al. Histamine H1 receptors in human brain visualized in vivo by [11C]doxepin and positron emission tomography. *Neurosci Lett.* 1992;137(2):145–148. doi: 10.1016/0304-3940(92)90390-s
4. Kawauchi H, Yanai K, Wang DY, et al. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties. *Int J Mol Sci.* 2019;20(1):213. doi: 10.3390/ijms20010213
5. Miligkos M, Dakoutrou M, Statha E, et al. Newer-generation antihistamines and the risk of adverse events in children: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(7):1533–1558. doi: 10.1111/pai.13522
6. Tashiro M, Sakurada Y, Iwabuchi K, et al. Central effects of fexofenadine and cetirizine: Measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H1-receptor occupancy using 11C-doxepin positron emission tomography. *J Clin Pharmacol.* 2004;44(8):890–900. doi: 10.1177/0091270004267590
7. Baharudin A, Latiff AH, Woo K, et al. Using patient profiles to guide the choice of antihistamines in the primary care setting In Malaysia: Expert consensus and recommendations. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;(15):1267–1275. doi: 10.2147/TCRM.S221059
8. Blaiss MS; Allergic Rhinitis in Schoolchildren Consensus Group. Allergic rhinitis and impairment issues in schoolchildren: A consensus report. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(12):1937–1952. doi: 10.1185/030079904x13266
9. May JR, Dolen WK. Management of allergic rhinitis: A review for the community pharmacist. *Clin Ther.* 2017;39(12):2410–2419. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.10.006
10. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: A GA(2)LEN position paper. *Allergy.* 2010;65(4):459–466. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x
11. Divo MJ, Martinez CH, Mannino DM. Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *Eur Respir J.* 2014;44(4):1055–1068. doi: 10.1183/09031936.00059814
12. Slavin RG. Treating rhinitis in the older population: Special considerations. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2009;5(1):9. doi: 10.1186/1710-1492-5-9
13. Maeda T, Babazono A, Nishi T. Surveillance of first-generation H1-antihistamine use for older patients with dementia in Japan: A retrospective cohort study. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2018;2018:3406210. doi: 10.1155/2018/3406210
14. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63(Suppl 86):8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
15. Huang CZ, Jiang ZH, Wang J, et al. Antihistamine effects and safety of fexofenadine: A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019;20(1):72. doi: 10.1186/s40360-019-0363-1
16. Fridlyand DG. Individualized assessment of the patient's sensitivity to the antihistamine, protioallergic and therapeutic effects of modern H1 antagonists [dissertation abstract]. Moscow; 2002. 34 p. (In Russ).
17. Church MK, Church DS. Pharmacology of antihistamines. *Indian J Dermatol.* 2013;58(3):219–224. doi: 10.4103/0019-5154.110832
18. Pratt C, Brown AM, Rampe D, et al. Cardiovascular safety of fexofenadine HCl. *Clin Exp Allergy.* 1999;29(Suppl 3):212–216. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.0290s3212.x

ОБ АВТОРАХ

* **Передельская Марина Юрьевна**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 125993, Москва ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2682-8108>;
eLibrary SPIN: 3363-5507; e-mail: concy1984@gmail.com

Ненашева Наталья Михайловна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: 1444031@gmail.com

Себекина Оксана Владимировна, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3508-9602>;
eLibrary SPIN: 2922-9398; e-mail: Sebekin1@mail.ru

Акмалова Кристина Анатольевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3505-8520>;
eLibrary SPIN: 2604-1922; e-mail: kriistinkaa@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Marina Yu. Peredelskaya**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 2/1 Barrikadnaya street, 125993 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2682-8108>;
eLibrary SPIN: 3363-5507; e-mail: concy1984@gmail.com

Natalia M. Nenasheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: 1444031@gmail.com

Oksana V. Sebekina, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3508-9602>;
eLibrary SPIN: 2922-9398; e-mail: Sebekin1@mail.ru

Kristina A. Akmalova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3505-8520>;
eLibrary SPIN: 2604-1922; e-mail: kriistinkaa@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA12070>

Мутация в гене миоферлина может быть ассоциирована с развитием рецидивирующих ангиоотёков

Д.С. Фомина^{1, 2, 3}, С.А. Сердотецкова¹, Е.Н. Бобрикова¹, Ю.Г. Алексеева¹, А.А. Роппельт^{1, 4}, М.А. Лысенко^{1, 5}

¹ Городская клиническая больница № 52, Москва, Российская Федерация

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

³ Медицинский университет Астаны, Астана, Республика Казахстан

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Наследственные ангиоотёки — редкое генетически-детерминированное заболевание, которое характеризуется развитием ангиоотёков мягких тканей различной локализации, не отвечающих на стандартные методы терапии (системные глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты).

В большинстве случаев наследственных ангиоотёков причиной их возникновения является снижение количества или функциональной активности C1-ингибитора, обусловленное мутацией в гене *SERPING1*. За последние годы ввиду расширения возможностей генетической диагностики произошли значительные изменения в понимании патогенеза наследственных ангиоотёков с нормальным уровнем C1-ингибитора с неизвестными ранее мутациями. Согласно современной классификации, причинно-значимыми для развития данной группы ангиоотёков могут быть мутации в одном из следующих генов: фактор XII (*F12*), плазминоген (*PLG*), ангиопоэтин 1 (*ANGPT1*), кининоген 1 (*KNG1*), миоферлин (*MYOF*) и гистамин сульфат (HS)-глюкозамин 3-О-сульфотрансфераза 6 (*HS3ST6*), причём последние три в данном ряду отнесены к отдельному фенотипу — эндотелиальной дисфункции.

В 2020 году в международных источниках была впервые опубликована серия клинических случаев с генетически подтверждённой мутацией в гене миоферлина в итальянской семье. Данный фенотип является исключительно редким: в настоящий момент описано всего 3 пациента женского пола из одной семьи.

В настоящей статье представлен обзор актуальной международной литературы по данному вопросу, а также описан клинический случай первого пациента мужского пола с рецидивирующими ангиоотёками и подтверждённой результатами расширенного генетического обследования мутацией в гене миоферлина.

Ключевые слова: наследственные ангиоотёки; HAO; C1-ингибитор; миоферлин; генетическое обследование.

Как цитировать

Фомина Д.С., Сердотецкова С.А., Бобрикова Е.Н., Алексеева Ю.Г., Роппельт А.А., Лысенко М.А. Мутация в гене миоферлина может быть ассоциирована с развитием рецидивирующих ангиоотёков // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 2. С. 229–237. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA12070>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA12070>

Myoferline gene mutation can be associated with recurrent angioedema

Daria S. Fomina^{1, 2, 3}, Sofia A. Serdotetskova¹, Elena N. Bobrikova¹, Julia G. Alekseeva¹, Anna A. Roppelt^{1, 4}, Mariana A. Lysenko^{1, 5}

¹ City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

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

³ Astana Medical University, Astana, Republic of Kazakhstan

⁴ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

⁵ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Hereditary angioedema is a rare genetically determined disease characterized by the recurrent angioedema of various localizations with no response to systemic glucocorticosteroids, antihistamines.

In the majority of hereditary angioedema cases C1-inhibitor level or its functional activity is decreased due to a mutation in the *SERPINC1* gene. In recent years, the expansion of genetic diagnostic recourses significantly changed our understanding of the pathogenesis of hereditary angioedema without of C1-inhibitor deficiency with previously unknown mutations. Currently mutations in six different genes have been identified as causing hereditary angioedema: factor XII (*F12*), plasminogen (*PLG*), angiopoietin 1 (*ANGPT1*), Kininogen 1 (*KNG1*), Myoferlin (*MYOF*), and heparan sulfate (HS)-glucosamine 3-O-sulfotransferase 6 (*HS3ST6*). Moreover, the last 3 of them are referred to a separate phenotype — intrinsic endothelial dysfunction.

In 2020 a series of clinical cases in patients with *MYOF* gene mutation in an Italian family were published. This type is exceptionally rare — only 3 female relatives from the same family are described.

This article presents a review of the actual international literature and describes the first clinical case of a male patient with a mutation in the myoferlin gene confirmed by genetic testing.

Keywords: hereditary angioedema; HAE; myoferlin; genetics.

To cite this article

Fomina DS, Serdotetskova SA, Bobrikova EN, Alekseeva JG, Roppelt AA, Lysenko MA. Myoferline gene mutation can be associated with recurrent angioedema. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(2):229–237. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA12070>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Наследственный ангионевротический отёк (НАО) — редкое генетически детерминированное заболевание, которое характеризуется развитием ангиоотёков мягких тканей различной локализации, не отвечающих на стандартные методы терапии (системные глюкокортикостероиды, антигистаминные лекарственные средства). По имеющимся данным, распространённость НАО составляет от 1/10 000 до 1/150 000 [1]. НАО не имеет этнических и половых различий, но, как правило, протекает более тяжело у женщин [2, 3].

Клинические проявления характеризуются спонтанным возникновением отёков лица, языка, слизистых оболочек полости рта, половых органов и конечностей; абдоминальными атаками (в результате отёка кишечника), а также отёками гортани, которые могут стать причиной обтурации дыхательных путей и привести к летальному исходу [4, 5].

Нередко данные клинические проявления ошибочно принимаются за реакции, обусловленные IgE-зависимыми механизмами активации тучной клетки, или картину «острого живота», что может привести к применению неэффективных методов терапии и необоснованным хирургическим вмешательствам [6].

В 2000 году группы исследователей под руководством K. Bork [7] и K.E. Binkley [8] описали тип НАО без количественного и функционального дефицита C1-ингибитора (обозначен как пC1-ИНГ-НАО).

При данном типе клинические проявления были сопоставимы с таковыми при НАО с дефицитом C1-ИНГ, однако патогномичными для него являлись преобладание женского пола, обострение симптомов во время беременности, при приёме эстрогенсодержащих препаратов. Для данной когорты пациентов причинно-значимой являлась мутация в гене *F12* [9].

С развитием методов генетической диагностики стали выявляться новые гены, мутации в которых приводили к развитию пC1-ИНГ-НАО. При помощи полного геномного секвенирования было выявлено 5 новых генов, включённых в современную классификацию НАО.

В 2018 году был описан вариант мутации в гене плазминогена (*PLG*) [10, 11]. Плазминоген является неактивным предшественником фермента плазмина. Плазмин играет роль в выработке брадикинина через активацию фактора XII, что приводит к повышению уровня брадикинина с последующим развитием ангиоотёка.

В том же году был обнаружен миссенс-вариант в гене ангиопоэтина-1 (*ANGPT1*) [12]. Эта мутация нарушает мультимеризацию данного белка и влияет на его способность связываться со специфическим рецептором на эндотелиальных клетках, вследствие чего повышается сосудистая проницаемость и развивается ангиоотёк [13].

В 2021 году при помощи полногеномного секвенирования K. Bork и соавт. [14] была идентифицирована гетерозиготная мутация p.Met379Lys в гене *KNG1*, кодирующем высокомолекулярный, а также низкомолекулярный кининоген (белки). Наличие данной мутации коррелировало с клиническими симптомами НАО в трёх поколениях одной семьи.

При помощи полногеномного секвенирования был выявлен также патогенный вариант в гене гепарансульфат (HS)-глюкозамин 3-O-сульфотрансферазы. Мутация в данном гене была обнаружена у всех трёх членов семьи, страдающих ангиоотёками. Мутация в гене, кодирующем HS-глюкозамин 3-O-сульфотрансферазу 6 (3-OST-6), приводит к неполному биосинтезу гепаринсульфата и, вероятно, влияет на рецепторный аппарат клетки, что может быть рассмотрено как новый механизм развития рецидивирующих ангиоотёков с наследственным механизмом [15]. Именно с описания данной мутации начинается история отдельного фенотипа с наследственным механизмом несостоятельности сосудистого эндотелия.

В 2020 году был описан редкий вариант мутации в гене миоферлина *MYOF* p.Arg217Ser у женщин из одной итальянской семьи [16]. В основе патогенеза развития ангиоотёков лежит предотвращение деградации рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR2) [17, 18]. При нарушении функционирования миоферлина увеличивается количество VEGFR2 на плазматической мембране эндотелия сосудов, что приводит к усилению VEGF-опосредуемых сигналов и повышению сосудистой проницаемости [16, 19].

Клиническое наблюдение семейной истории с рецидивирующими ангиоотёками в разных поколениях исходно было отнесено к подтипу НАО с неизвестным механизмом. Три представительницы женского пола (мать и две дочери) страдали рецидивирующими ангиоотёками без кожных высыпаний и с отсутствием ответа на терапию антигистаминными лекарственными средствами и системными глюкокортикоидами. Симптомы дебютировали во второй декаде жизни, ангиоотёки локализовались в области лица, губ, слизистой оболочки рта. У матери однократно возникал приступ затруднённого дыхания, связанный с отёком верхних дыхательных путей. Ангиоотёки нарастали и разрешались медленно, средняя продолжительность приступов составляла 12 часов. Симптомы чаще всего возникали в жаркую погоду, триггерным фактором также служила менструация. В результате полного геномного секвенирования было подтверждено наличие мутации *MYOF* p.Arg217Ser в гетерозиготном положении. Эта же мутация была обнаружена ещё у одного из членов семьи без симптомов НАО, что может указывать на аутосомно-доминантный механизм наследования заболевания с неполной пенетрантностью мутированного аллеля [16].

Актуальным является поиск маркеров и функциональных тестов, которые бы доказывали патогенность мутации в гене *MYOF*, особенно тех, которые будут выявляться впервые.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Пациент Ж., 35 лет, обратился на приём к аллергологу-иммунологу с жалобами на возникновение ангиоотёков в области лица, языка, слизистой оболочки полости рта верхних и нижних конечностей, половых органов, возникающих как спонтанно, так и после ударов, ушибов, медицинских манипуляций (рис. 1).

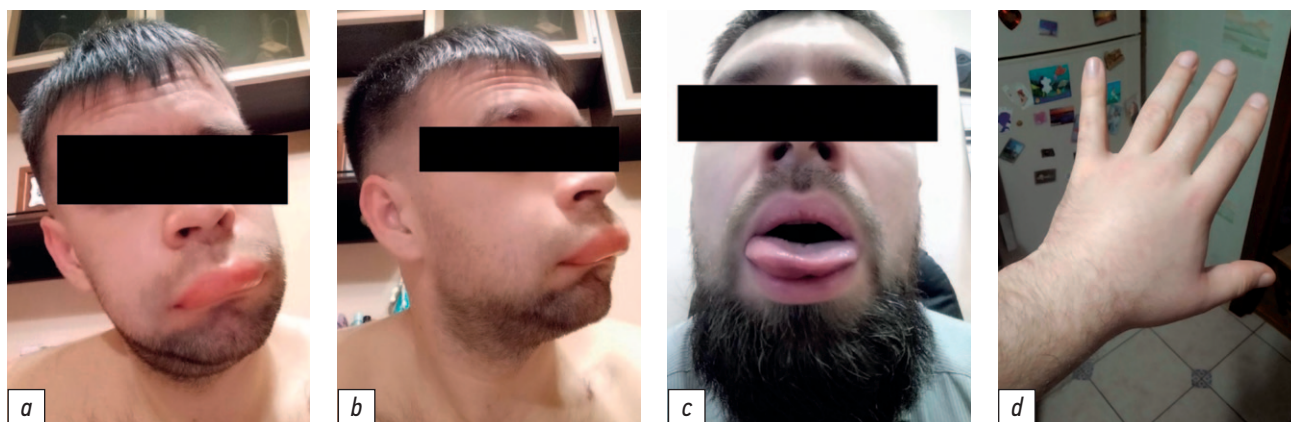


Рис. 1. Пациент Ж., 35 лет, диагноз наследственного ангионевротического отёка: жалобы на возникновение ангиоотёков в области слизистой оболочки полости рта (а, б), языка (с), верхних конечностей (д). (Фото из личного архива пациента).

Fig. 1. Patient Zh., 35 years old, diagnosis of hereditary angioedema: complaints about the occurrence of angioedema in the oral mucosa (a, b), tongue (c), upper extremities (d). (Photos from patient's private archive).

Анамнез заболевания. Дебют симптомов — в возрасте 22 лет, когда впервые пациент отметил возникновение отёка полового члена после проведения урологического обследования (мазок из уретры). Ангиоотёк сопровождался болезненностью, затруднением мочеиспускания и сохранялся в течение суток. Затем в течение 8 лет симптомы не беспокоили.

С 2019 года вновь стал отмечать возникновение ангиоотёков в области лица (губы, скуловая область), кистей рук, предплечий, которые возникали как спонтанно, так и после ударов, ушибов, занятий спортом (катание на коньках). Отёки сохранялись в течение 2–3 суток, купировались самопроизвольно, возникали 1 раз в 2–3 месяца. Однократно отмечался эпизод отёка гортани с затруднением дыхания.

Накануне приступа возникали предвестники в виде гиперемии кожи, парестезии в месте будущего ангиоотёка (рис. 2).

В январе–феврале 2021 года двукратно проведена вакцинация против новой коронавирусной инфекции, после чего пациент отметил увеличение активности заболевания: ангиоотёки стали возникать несколько раз в неделю. Принимал H_1 -антигистаминные препараты в стандартных и эскалационных дозах — без эффекта, отёки сохранялись фиксированно в течение 3–4 дней.

Анамнез жизни. С 4 лет при контакте с домашней пылью, животными (кошка, собака) отмечал заложенность носа с водянистым отделяемым, зуд глаз; ранее проходил аллергообследование — выявлялась сенсibilизация к бытовым и эпидермальным аллергенам. Лекарственную непереносимость, пыльцевую, пищевую, грибковую сенсibilизацию отрицает. Наследственный анамнез не отягощён: со слов пациента, у родственников по кровной линии ангиоотёков не было.

Хронические заболевания: хронический простатит с 2007 года.

Оперативные вмешательства: артроскопия коленного сустава в 2002 году по поводу спортивной травмы (перенёс удовлетворительно).

Результаты обследования

В связи с ухудшением состояния обратился в профильное отделение аллергологии и иммунологии, проведено следующее обследование: оценка по опроснику AeQoL* 36 баллов (*Angioedema Quality of Life Questionnaire — оценка качества жизни пациентов с рецидивирующими ангиоотёками: чем выше балл, тем более значительно влияние на качество жизни; балл за опросник ранжируется от 0 до 58 баллов); тест АЕСТ** 3 балла (**Angioedema Control Test позволяет оценить активность ангиоотёков за прошедший месяц: чем ниже балл, тем выше активность заболевания; баллы ранжируются от 0 до 16).

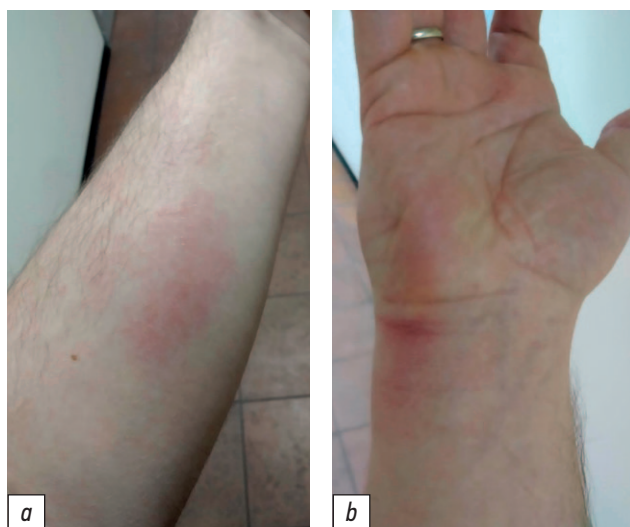


Рис. 2. Тот же пациент: предвестник ангиоотёков в виде гиперемии кожи (а, б) накануне приступа. (Фото из личного архива пациента).

Fig. 2. The same patient: harbinger of angioedema in the form of hyperemia of the skin (a, b) on the eve of the attack. (Photos from patient's private archive).

позволило обнаружить гетерозиготную мутацию в гене *MYOF*. Выявленная у пациента мутация p.Ser742Leu ранее не была описана в литературе. Более того, это первый пациент мужского пола с мутацией в данном гене. Вышесказанное ещё раз акцентирует внимание на важности поиска инструментов для оценки степени нарушения миоферлинопосредуемых сигнальных путей и тем самым установления причинно-следственной связи между мутацией и клиническими симптомами.

В настоящий момент ввиду малого количества наблюдений не разработано российских и международных рекомендаций по лечению пациентов с сС1-ИНГ-НАО. С целью назначения препаратов для долгосрочной профилактики выбор следует делать из ныне существующих и наиболее доступных терапевтических опций: препаратов аттенуированных андрогенов, транексамовой кислоты, концентрата С1-ингибитора. Транексамовая кислота стала препаратом выбора у данного пациента ввиду положительного клинического ответа на её применение в анамнезе и высокого профиля безопасности.

В настоящий момент нет данных, свидетельствующих об эффективности тех или иных препаратов для купирования приступов у пациентов с НАО, обусловленных мутацией в гене *MYOF*, однако концентрат С1-ингибитора, транексамовая кислота и икатибант показали свою эффективность в уменьшении продолжительности и тяжести эпизодов НАО с мутацией в генах *F12*, *PLG* и НАО-UNK [10, 20–30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора — гетерогенная группа заболеваний с различными патогенетическими механизмами. В настоящее время лучше всего изучен НАО, обусловленный мутацией в гене *F12*, тогда как данные, опубликованные касательно других типов НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора, зачастую представляют собой клинические случаи нескольких семей пациентов.

Предпочтительным методом поиска причинно-значимого генетического дефекта для пациентов с НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора являются методы секвенирования следующего поколения, такие как полное секвенирование экзона и полное секвенирование генома. Данные методы позволяют не только обнаружить мутацию в генах, ассоциированных с известными на настоящий момент редкими формами НАО, но и потенциально обнаружить гены-кандидаты НАО. Направление пациентов на данный тип исследования должно быть рассмотрено при наличии клинических критериев заболевания, таких как характер ангиоотёков (длительность, специфические триггерные факторы развития симптомов, отсутствие эффекта от системных глюкокортикоидов и H_1 -антигистаминных препаратов), отягощённый семейный анамнез и длительность заболевания.

Ввиду чрезвычайной редкости данной патологии ценность каждого описанного клинического случая подтверждённого диагноза велика и значима для последующей диагностики и подбора терапии у данной когорты пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке рукописи. Полногеномное секвенирование пациенту выполнено в рамках программы «Доступное лечение» благотворительного фонда «Подсолнух».

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.С. Фомина — лечение пациента, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, редактирование статьи; Е.Н. Бобрикова — лечение пациента, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; С.А. Сердотецкова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Ю.Г. Алексеева — лечение пациента, редактирование статьи; А.А. Роппельт — анализ литературы, редактирование статьи; М.А. Лысенко — редактирование статьи.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This publication was not supported by any external sources of funding. Whole genome sequencing was provided as part of a program “Affordable treatment” by charity fund “Sunflower”.

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.S. Fomina — patient's treatment, literature analysis, writing and editing the manuscript; E.N. Bobrikova — patient's treatment, literature analysis, writing and editing the manuscript; S.A. Serdotetskova — literature analysis, writing and editing the manuscript; J.G. Alekseeva — patient's treatment, editing the manuscript; A.A. Roppelt — literature analysis, editing the manuscript; M.A. Lysenko — editing of the manuscript.

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 Russian Journal of Allergy.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ghazi A., Grant J.A. Hereditary angioedema: Epidemiology, management, and role of icatibant // *Biologics*. 2013. N 7. P. 103–113. doi: 10.2147/BTT.S27566
2. Zuraw B.L. Clinical practice. Hereditary angioedema // *New Eng J Med*. 2008. Vol. 359, N 10. P. 1027–1036. doi: 10.1056/NEJMcpr0803977
3. Nzeako U.C., Frigas E., Tremaine W.J. Hereditary angioedema: A broad review for clinicians // *Arch Intl Med*. 2001. Vol. 161, N 20. P. 2417–2429. doi: 10.1001/archinte.161.20.2417
4. Jalaj S., Scolapio J.S. Gastrointestinal manifestations, diagnosis, and management of hereditary angioedema // *J Clin Gastroenterol*. 2013. Vol. 47, N 10. P. 817–823. doi: 10.1097/MCG.0b013e31829e7edf
5. Xu Y.Y., Zhi Y.X., Liu R.L., et al. Upper airway edema in 43 patients with hereditary angioedema // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014. Vol. 112, N 6. P. 539–544.e1. doi: 10.1016/j.anai.2014.03.003
6. Zanichelli A., Longhurst H.J., Maurer M., et al. Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016. Vol. 117, N 4. P. 394–398. doi: 10.1016/j.anai.2016.08.014
7. Bork K., Barnstedt S.E., Koch P., Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women // *Lancet*. 2000. Vol. 356, N 9225. P. 213–217. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02483-1
8. Binkley K.E., Davis A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema // *J Allergy Clin Immunol*. 2000. Vol. 106, N 3. P. 546–550. doi: 10.1067/mai.2000.108106
9. Dewald G., Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor // *Biochem Biophys Res Commun*. 2006. Vol. 343, N 4. P. 1286–1289. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.03.092
10. Bork K., Wulff K., Steinmüller-Magin L., et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 2. P. 442–450. doi: 10.1111/all.13270
11. Dewald G. A missense mutation in the plasminogen gene, within the plasminogen kringle 3 domain, in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor // *Biochem Biophys Res Commun*. 2018. Vol. 498, N 1. P. 193–198. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.12.060
12. Bafunno V., Firinu D., D'Apolito M., et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 3. P. 1009–1017. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.020
13. D'Apolito M., Santacroce R., Colia A.L., et al. Angiopoietin-1 haploinsufficiency affects the endothelial barrier and causes hereditary angioedema // *Clin Exp Allergy*. 2019. Vol. 49, N 5. P. 626–635. doi: 10.1111/cea.13349
14. Bork K., Wulff K., Rossmann H., et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 12. P. 2479–2481. doi: 10.1111/all.13869
15. Bork K., Wulff K., Möhl B.S., et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation // *J Allergy Clin Immunol*. 2021. Vol. 148, N 4. P. 1041–1048. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.011
16. Ariano A., D'Apolito M., Bova M., et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 11. P. 2989–2992. doi: 10.1111/all.14454
17. Bernatchez P.N., Acevedo L., Fernandez-Hernando C., et al. Myoferlin regulates vascular endothelial growth factor receptor-2 stability and function // *J Biol Chem*. 2007. Vol. 282, N 42. P. 30745–30753. doi: 10.1074/jbc.M704798200
18. Yu C., Sharma A., Trane A., et al. Myoferlin gene silencing decreases Tie-2 expression in vitro and angiogenesis in vivo // *Vascul Pharmacol*. 2011. Vol. 55, N 1–3. P. 26–33. doi: 10.1016/j.vph.2011.04.001
19. Oubaha M., Gratton J.P. Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase by atypical PKC zeta contributes to angiopoietin-1-dependent inhibition of VEGF-induced endothelial permeability in vitro // *Blood*. 2009. Vol. 114, N 15. P. 3343–3351. doi: 10.1182/blood-2008-12-196584
20. Bork K., Wulff K., Witzke G., Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII) // *Allergy*. 2017. Vol. 72, N 2. P. 320–324. doi: 10.1111/all.13076
21. Veronez C.L., Moreno A.S., Constantino-Silva R.N., et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and F12 mutations in 42 Brazilian families // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018. Vol. 6, N 4. P. 1209–1216.e8. doi: 10.1016/j.jaip.2017.09.025
22. Bova M., Suffritti C., Bafunno V., et al. Impaired control of the contact system in hereditary angioedema with normal C1-inhibitor // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 6. P. 1394–1403. doi: 10.1111/all.14160
23. Recke A., Massalme E.G., Jappe U., et al. Identification of the recently described plasminogen gene mutation p.Lys330Glu in a family from Northern Germany with hereditary angioedema // *Clin Transl Allergy*. 2019. N 9. P. 9. doi: 10.1186/s13601-019-0247-x
24. Bork K., Wulff K., Hardt J., et al. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: Clinical features, trigger factors, and therapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. Vol. 124, N 1. P. 129–134. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.038
25. Marcos C., Lera L.A., Varela S., et al. Clinical, biochemical, and genetic characterization of type III hereditary angioedema in 13 Northwest Spanish families // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012. Vol. 109, N 3. P. 195–200.e2. doi: 10.1016/j.anai.2012.05.022
26. Piñero-Saavedra M., González-Quevedo T., Saenz de San Pedro B., et al. Hereditary angioedema with F12 mutation: Clinical features and enzyme polymorphisms in 9 Southwestern Spanish families // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016. Vol. 117, N 5. P. 520–526. doi: 10.1016/j.anai.2016.09.001
27. Bouillet L., Boccon-Gibod I., Gompel A., et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical characteristics and treatment response with plasma-derived human C1 inhibitor concentrate (Berinert) in a French cohort // *Eur J Dermatol*. 2017. Vol. 27, N 2. P. 155–159. doi: 10.1684/ejd.2016.2948
28. Bouillet L., Boccon-Gibod I., Launay D., et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a French cohort: Clinical characteristics and response to treatment with icatibant // *Immun Inflamm Dis*. 2017. Vol. 5, N 1. P. 29–36. doi: 10.1002/iid3.137
29. Wintenberger C., Boccon-Gibod I., Launay D., et al. Tranexamic acid as maintenance treatment for non-histaminergic angioedema: Analysis of efficacy and safety in 37 patients // *Clin Exp Immunol*. 2014. Vol. 178, N 1. P. 112–117. doi: 10.1111/cei.12379
30. McKibbin L., Barber C., Kalicinsky C., Warrington R. Review of the Manitoba cohort of patients with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019. N 15. P. 66. doi: 10.1186/s13223-019-0381-y

REFERENCES

1. Ghazi A, Grant JA. Hereditary angioedema: Epidemiology, management, and role of icatibant. *Biologics*. 2013;7(7):103–113. doi: 10.2147/BTT.S27566
2. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *New Eng J Med*. 2008;359(10):1027–1036. doi: 10.1056/NEJMcp0803977
3. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: A broad review for clinicians. *Arch Int Med*. 2001;161(20):2417–2429. doi: 10.1001/archinte.161.20.2417
4. Jalaj S, Scolapio JS. Gastrointestinal manifestations, diagnosis, and management of hereditary angioedema. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(10):817–823. doi: 10.1097/MCG.0b013e31829e7edf
5. Xu YY, Zhi YX, Liu RL, et al. Upper airway edema in 43 patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(6):539–544.e1. doi: 10.1016/j.anai.2014.03.003
6. Zanichelli A, Longhurst HJ, Maurer M, et al. Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(4):394–398. doi: 10.1016/j.anai.2016.08.014
7. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*. 2000;356(9225):213–217. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02483-1
8. Binkley KE, Davis A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(3):546–550. doi: 10.1067/mai.2000.108106
9. Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;343(4):1286–1289. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.03.092
10. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018;73(2):442–450. doi: 10.1111/all.13270
11. Dewald G. A missense mutation in the plasminogen gene, within the plasminogen kringle 3 domain, in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;498(1):193–198. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.12.060
12. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):1009–1017. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.020
13. D'Apolito M, Santacroce R, Colia AL, et al. Angiotensin-converting enzyme 1 haploinsufficiency affects the endothelial barrier and causes hereditary angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(5):626–635. doi: 10.1111/cea.13349
14. Bork K, Wulff K, Rossmann H, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*. 2019;74(12):2479–2481. doi: 10.1111/all.13869
15. Bork K, Wulff K, Möhl BS, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(4):1041–1048. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.011
16. Ariano A, D'Apolito M, Bova M, et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy*. 2020;75(11):2989–2992. doi: 10.1111/all.14454
17. Bernatchez PN, Acevedo L, Fernandez-Hernando C, et al. Myoferlin regulates vascular endothelial growth factor receptor-2 stability and function. *J Biol Chem*. 2007;282(42):30745–30753. doi: 10.1074/jbc.M704798200
18. Yu C, Sharma A, Trane A, et al. Myoferlin gene silencing decreases Tie-2 expression in vitro and angiogenesis in vivo. *Vascul Pharmacol*. 2011;55(1-3):26–33. doi: 10.1016/j.vph.2011.04.001
19. Oubaha M, Gratton JP. Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase by atypical PKC zeta contributes to angiotensin-1-dependent inhibition of VEGF-induced endothelial permeability in vitro. *Blood*. 2009;114(15):3343–3351. doi: 10.1182/blood-2008-12-196584
20. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy*. 2017;72(2):320–324. doi: 10.1111/all.13076
21. Veronez CL, Moreno AS, Constantino-Silva RN, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and F12 mutations in 42 Brazilian families. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1209–1216.e8. doi: 10.1016/j.jaip.2017.09.025
22. Bova M, Suffritti C, Bafunno V, et al. Impaired control of the contact system in hereditary angioedema with normal C1-inhibitor. *Allergy*. 2020;75(6):1394–1403. doi: 10.1111/all.14160
23. Recke A, Massalme EG, Jappe U, et al. Identification of the recently described plasminogen gene mutation p.Lys330Glu in a family from Northern Germany with hereditary angioedema. *Clin Transl Allergy*. 2019;9(9):9. doi: 10.1186/s13601-019-0247-x
24. Bork K, Wulff K, Hardt J, et al. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: Clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(1):129–134. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.038
25. Marcos C, Lera LA, Varela S, et al. Clinical, biochemical, and genetic characterization of type III hereditary angioedema in 13 Northwest Spanish families. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109(3):195–200.e2. doi: 10.1016/j.anai.2012.05.022
26. Piñero-Saavedra M, González-Quevedo T, Saenz de San Pedro B, et al. Hereditary angioedema with F12 mutation: Clinical features and enzyme polymorphisms in 9 Southwestern Spanish families. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(5):520–526. doi: 10.1016/j.anai.2016.09.001
27. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Gompel A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Clinical characteristics and treatment response with plasma-derived human C1 inhibitor concentrate (Berinert) in a French cohort. *Eur J Dermatol*. 2017;27(2):155–159. doi: 10.1684/ejd.2016.2948
28. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Launay D, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a French cohort: Clinical characteristics and response to treatment with icatibant. *Immun Inflamm Dis*. 2017;5(1):29–36. doi: 10.1002/iid3.137
29. Wintemberger C, Boccon-Gibod I, Launay D, et al. Tranexamic acid as maintenance treatment for non-histaminergic angioedema: Analysis of efficacy and safety in 37 patients. *Clin Exp Immunol*. 2014;178(1):112–117. doi: 10.1111/cei.12379
30. McKibbin L, Barber C, Kalicinsky C, Warrington R. Review of the Manitoba cohort of patients with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:66. doi: 10.1186/s13223-019-0381-y

ОБ АВТОРАХ

*** Фомина Дарья Сергеевна**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>;
eLibrary SPIN: 3023-4538; e-mail: daria_fomina@mail.ru

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

Бобрикова Елена Николаевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6534-5902>;
eLibrary SPIN: 5806-7260; e-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru

Алексеева Юлия Геннадьевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-2436>;
eLibrary SPIN: 5379-3655; e-mail: doctorajg5@gmail.com

Роппельт Анна Артуровна, канд. мед. наук;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5132-1267>;
eLibrary SPIN: 7249-4423; e-mail: roppelt_anna@mail.ru

Лысенко Марьяна Анатольевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>;
eLibrary SPIN: 3887-6250; e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

AUTHORS' INFO

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

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

Elena N. Bobrikova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6534-5902>;
eLibrary SPIN: 5806-7260; e-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru

Julia G. Alekseeva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-2436>;
eLibrary SPIN: 5379-3655; e-mail: doctorajg5@gmail.com

Anna A. Roppelt, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5132-1267>;
eLibrary SPIN: 7249-4423; e-mail: roppelt_anna@mail.ru

Mariana A. Lysenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>;
eLibrary SPIN: 3887-6250; e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA11544>

Эффективность ингибиторов янус-киназ в лечении атопического дерматита у взрослых в реальной клинической практике

Е.А. Шатохина^{1, 2}, А.С. Полонская¹, А.Ю. Сырысева¹, А.В. Миченко^{1, 2}, М.Н. Шатохин³, Л.С. Круглова¹

¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Медицинский научно-образовательный центр, Москва, Российская Федерация

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Атопический дерматит является распространённым хроническим дерматозом, для которого характерна широкая вариабельность эндотипов и фенотипов.

Подходы к лечению атопического дерматита в настоящее время претерпевают существенные изменения, особенно в отношении пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формами заболевания. По результатам многочисленных исследований, ингибиторы янус-киназ показали эффективность при лечении различных иммуноопосредованных дерматологических заболеваний, таких как атопический дерматит, витилиго, очаговая алопеция, псориаз и др.

В настоящей статье приведён опыт лечения взрослых пациентов, страдающих тяжёлой формой атопического дерматита, селективным ингибитором JAK1 упадацитинибом. Представленные наблюдения имеют особый интерес в связи с тем, что пациенты получали монотерапию упадацитинибом. Необходимо отметить высокую эффективность препарата в отношении кожного зуда. В ходе динамического наблюдения (по результатам лабораторных исследований) не зарегистрировано нежелательных явлений (в том числе развития инфекционных заболеваний, гематологических нарушений).

Ключевые слова: атопический дерматит; ингибиторы JAK; упадацитиниб.

Как цитировать

Шатохина Е.А., Полонская А.С., Сырысева А.Ю., Миченко А.В., Шатохин М.Н., Круглова Л.С. Эффективность ингибиторов янус-киназ в лечении атопического дерматита у взрослых в реальной клинической практике // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 2. С. 238–249. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA11544>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA11544>

Janus kinase inhibitors efficacy for the treatment of adult atopic dermatitis in real clinical practice

Evgeniya A. Shatokhina^{1, 2}, Aleksandra S. Polonskaia¹, Anastasiya Yu. Syryseva¹, Anna V. Michenko^{1, 2}, Maksim N. Shatokhin³, Larisa S. Kruglova¹

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University, Medical Scientific and Educational Center, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a common chronic dermatosis characterized by a wide variability of endotypes and phenotypes.

Approaches to the treatment of atopic dermatitis are currently undergoing significant changes, especially in patients with moderate and severe forms of atopic dermatitis. JAK inhibitors according to the results of numerous studies have shown their efficacy in the treatment of various immune-mediated dermatological diseases such as atopic dermatitis, vitiligo, focal alopecia and psoriasis, etc.

The article presents the experience of treating adult patients suffering from a severe form of atopic dermatitis with the selective JAK-1 inhibitor upadacitinib. The observations presented are of particular interest due to the fact that the patients were treated with upadacitinib monotherapy. It should be noted that the drug is highly effective against itching. No adverse events (including the development of infectious diseases, hematological disorders) were registered during dynamic observation (according to the results of laboratory studies).

Keywords: atopic dermatitis; JAK inhibitors; upadacitinib.

To cite this article

Shatokhina EA, Polonskaia AS, Syryseva AY, Michenko AV, Shatokhin MN, Kruglova LS. Janus kinase inhibitors efficacy for the treatment of adult atopic dermatitis in real clinical practice. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(2):238–249. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA11544>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Атопический дерматит (АД) является распространённым хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеванием кожи. На сегодняшний день представлено две гипотезы патогенеза атопического дерматита, которые играют комплексную роль в развитии заболевания. В соответствии с гипотезой «outside in», развитие воспалительного процесса в коже обусловлено нарушениями эпидермального барьера. Гипотеза «inside out» подразумевает, что первичными являются иммунологические нарушения с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и последующим повреждением эпидермальных структур [1].

Вследствие нарушения эпидермального барьера повышаются трансэпидермальное проникновение антигенов и синтез провоспалительных хемокинов (CCL11, CCL22), цитокинов и аларминов (IL-25, IL-33 и TSLP). Результатом указанного воздействия является активация лимфоидных клеток врождённого иммунитета 2-го типа (ILC2) с поляризацией Th-клеток в сторону Th₂ и образованием IL-4, IL-13 и IL-5, при этом IL-4 и IL-13 играют ведущие роли в развитии патологических аллергических процессов [1–3]. Патогенетический процесс при АтД носит двухфазный характер: в острой фазе преобладают иммунные реакции Т-хелперов 2-го типа (Th₂), в то время как в хронической стадии отмечается переход к реакциям Т-хелперов 1-го типа (Th₁) [1, 3].

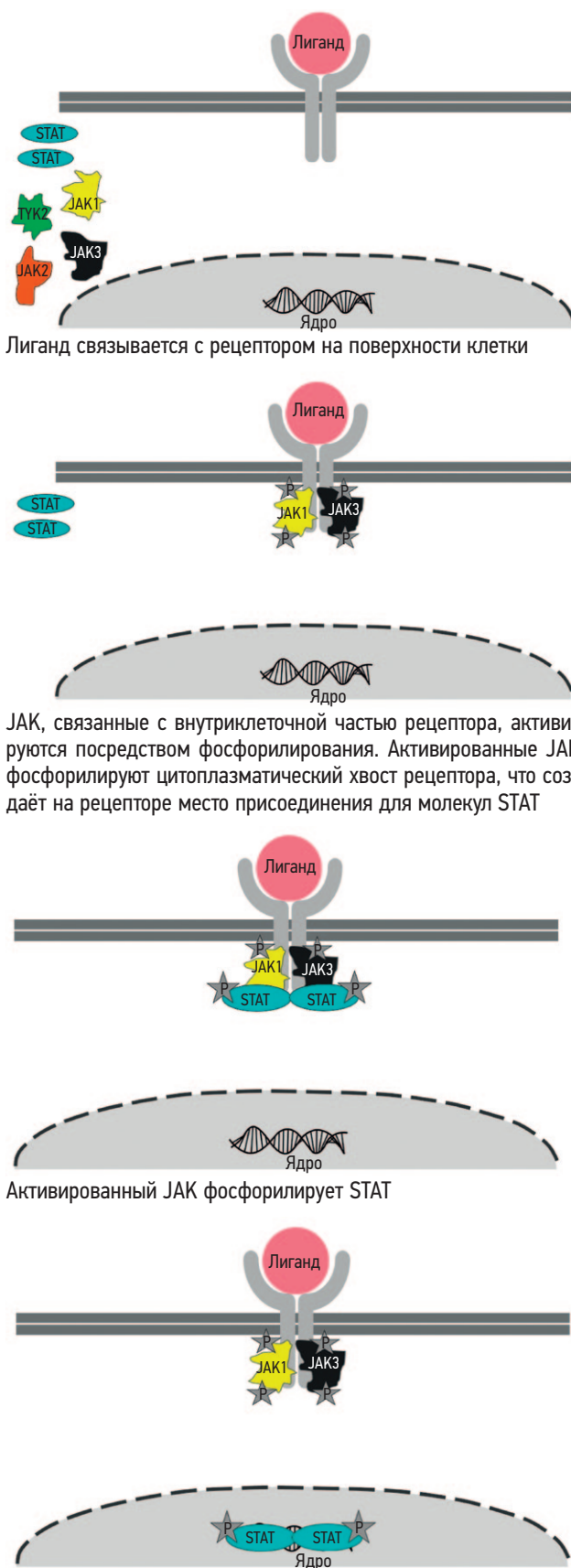
Подходы к лечению АтД в настоящее время претерпевают существенные изменения, особенно в отношении пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания. Расширение представлений о патогенетических механизмах и иммунологических особенностях АтД привело к разработке таргетных препаратов: моноклональных антител, ориентированных на ингибирование активности основных провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-13), и «малых» молекул [2–4].

Новый рубеж в лечении АгД представлен ингибиторами янус-киназ (JAK) — «малыми молекулами», которые благодаря низкой молекулярной массе (примерно на 300 кДа ниже порога кожного барьера) могут применяться не только в качестве системных пероральных препаратов, но и наружных лекарственных средств [4, 5].

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ПУТИ JAK/STAT

Группы молекул янус-киназ (JAK), сигнальных преобразователей и активаторов транскрипции (STAT), являются одним из основных путей внутриклеточной передачи сигналов широкого спектра цитокинов: интерлейкинов (IL), интерферонов (IFN) и других молекул [5]. Сигнальный путь JAK/STAT относится к консервативным каскадам реакций, осуществляющим трансмембранную передачу сигнала (рис. 1) [6].

JAK относится к группе внутриклеточных тирозинкиназ. При связывании лиганда (цитокина) с внеклеточным



участком рецептора происходит активация связанных с внутриклеточным фрагментом JAK, в результате чего происходит фосфорилирование цитоплазматического хвоста рецептора и создаётся рецепторное место для присоединения молекул STAT. В дальнейшем внутриклеточные активизированные участки тирозина молекулы JAK фосфорилируют и активизируют молекулы STAT, что позволяет им димеризоваться. Димер STAT-STAT способен транслоцироваться в ядро клетки и регулировать экспрессию генов [5–7].

Необходимо отметить, что активное изучение данного сигнального пути позволило установить, что молекулярные взаимодействия могут носить гораздо более широкий характер, в том числе в отношении модуляции активности JAK/STAT на различных уровнях. В частности, установлено, что благодаря большому количеству различных коактиваторов STAT обеспечиваются высокий контроль и специфичность активации генов [6]. На сегодняшний день известно о четырёх киназах семейства JAK (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) и семи членах семейства STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, STAT6) [5–7].

РОЛЬ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ JAK/STAT В ПАТОГЕНЕЗЕ ИММУНОАССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Активное изучение сигнального пути JAK/STAT на протяжении последних 30 лет позволило установить его значимую роль в формировании врождённого и адаптивного иммунного ответа, а также при гемопоэзе [8]. Доказано, что нарушение передачи данного сигнального пути играет

роль в развитии ряда заболеваний. В частности, мутации с потерей функции в JAK3 вызывают тяжёлый синдром комбинированного иммунодефицита (severe combined immunodeficiency, SCID) [9]. Мутации, сопровождаемые активацией JAK, приводят к развитию лимфопролиферативных и гематологических злокачественных заболеваний [10–12]. Мутации с потерей функции STAT могут быть связаны с синдромами иммунодефицита, включая синдром Джобса (STAT3) [13]. Некоторые полиморфизмы JAK/STAT связаны с повышенным риском развития аутоиммунных заболеваний [7, 14]. В патогенезе широкого спектра дерматологических иммуновоспалительных и аутоиммунных заболеваний ведущие патогенетические роли играют цитокины, реализующие передачу сигнала внутрь через путь JAK/STAT.

Таким образом, разработка таргетных препаратов — ингибиторов JAK — стала важным направлением развития современной лекарственной терапии иммуноассоциированных дерматологических заболеваний [15].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ — ИНГИБИТОРЫ JAK/STAT

Первое поколение ингибиторов JAK включает тофацитиниб, руксолитиниб, барицитиниб и дельгоцитиниб. Данные препараты также называют панингибиторами JAK в связи с их низкой селективностью. Второе поколение ингибиторов JAK представлено JAK1-селективными антагонистами [5] (табл. 1). Основным преимуществом селективного антагонизма JAK1 по сравнению с JAK2 и JAK3 представляется более благоприятный профиль гематологических побочных эффектов [16].

Приводим собственный опыт применения селективного ингибитора JAK1 упадацитиниба у взрослых пациентов с тяжёлым течением АтД.

Таблица 1. Ингибиторы JAK, применяемые в клинической практике

Table 1. JAK inhibitors used in clinical practice

Ингибиторы JAK	Мишени	Показания
<i>Первого поколения</i>		
Руксолитиниб	JAK 1, JAK 2	Миелофиброз, включая первичный миелофиброз и вторичный миелофиброз, развившийся вследствие истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии
Тофацитиниб	JAK1, JAK2, JAK3, TYK2	Умеренный или тяжёлый активный ревматоидный артрит; активный псориатический артрит; анкилозирующий спондилит; язвенный колит; полиартикулярный ювенильный ревматоидный артрит; очаговая алопеция
Барицитиниб	JAK1, JAK2	Ревматоидный артрит; очаговая алопеция; atopический дерматит
<i>Второго поколения</i>		
Упадацитиниб	JAK1	Ревматоидный артрит умеренной и высокой активности; atopический дерматит среднетяжёлой и тяжёлой степени у взрослых и детей с 12 лет; активный псориатический артрит; активный анкилозирующий спондилоартрит; активный аксиальный спондилоартрит без рентгенологических изменений; язвенный колит; болезнь Крона
Аброцитиниб	JAK1	Атопический дерматит средней и тяжёлой степени у взрослых и детей с 12 лет

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Клинический случай 1

О пациенте. Пациентка А., 1971 года рождения, обратилась на приём к дерматовенерологу в Университетскую клинику Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова с жалобами на высыпания на коже лица, туловища, конечностей, сопровождающиеся выраженным зудом, нарушающие сон; выраженную сухость кожных покровов.

Анамнез заболевания. Со слов пациентки, с раннего детства страдает АД; получала лечение топическими глюкокортикоидами, дерматокосметическими средствами. По результатам проведённого аллергологического обследования установлена аллергия на домашнюю пыль и шерсть собак. С 2012 по 2016 год заболевание носило прогрессирующий рецидивирующий характер, в связи с чем с целью купирования обострений получала терапию раствором дексаметазона внутривенно капельно (около 6 раз за год), наружную терапию с применением липидовосполняющих бальзамов.

С 2017 по 2020 год отмечала более продолжительные ремиссии, сезонные обострения. Весной 2021 года — очередное обострение заболевания: в соответствии с назначениями дерматовенерологов длительно применяла топические глюкокортикоиды со слабopоложительным эффектом.

В августе 2021 года резкое ухудшение кожного процесса, в связи с чем пациентка была госпитализирована в кожно-венерологический стационар, где получала системную терапию раствором дексаметазона внутримышечно, перорально цетиризин и гидроксизин; наружное лечение комбинированным кремом фузидовой кислоты и гидрокортизона ацетата. По завершении курсового лечения отмечала краткосрочный положительный эффект до сентября 2021 года. В связи с очередным обострением обратилась в Университетскую клинику Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова.

Локальный статус. Кожный патологический процесс носит распространённый островоспалительный характер, локализуется на коже лица, туловища и преимущественно сгибательных поверхностей рук и ног (рис. 2). Представлен



Рис. 2. Пациентка А., 1971 года рождения, с atopическим дерматитом тяжёлого течения в стадии обострения: динамика кожного процесса на фоне терапии упадацинибом.

Fig. 2. Patient A., born in 1971, with severe atopic dermatitis in the acute stage: The dynamics of the skin process during therapy with upadacitinib.

эритематозными инфильтрированными очагами розового цвета с нечёткими границами, умеренным мелкопластинчатым шелушением, множественными экскориациями с геморрагическими корочками на поверхности. Выраженная лихенификация на коже лучезапястных суставов. Индекс SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis — оценка тяжести АД) 56,8 баллов, DLQI (Dermatology life Quality Index — дерматологический индекс качества жизни) 24 балла.

Комплексное обследование, диагноз. На основании жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра установлен диагноз «Атопический дерматит, тяжёлое течение, стадия обострения».

До начала системного лечения проведено комплексное обследование: клинический и биохимический анализ крови — показатели в пределах нормы; HBsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В), anti-HCV (антитела к вирусу гепатита С), anti-HIV (антитела к белкам вируса иммунодефицита человека), PRP (антикардиолипный тест), T-SPOT (иммунодиагностика туберкулёзной инфекции) — тесты отрицательные.

Лечение. Учитывая данные анамнеза, объективного осмотра, распространённость кожного процесса и выраженность субъективных симптомов, низкую эффективность проводимой системной и наружной терапии, рекомендована системная терапия селективным ингибитором JAK1 упадацитинибом в дозе 15 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки. В качестве наружной терапии рекомендовано применение липидовосполняющих наружных средств.

Исходы и результаты последующего наблюдения. На фоне проводимого системного лечения упадацитинибом наблюдалась выраженная положительная динамика (см. рис. 2): к третьим суткам терапии пациентка отметила полное купирование зуда, к концу 2-го месяца лечения — полный регресс высыпаний, отсутствие влияния кожного процесса на качество жизни (SCORAD 0 баллов, DLQI 0 баллов).

Клинический случай 2

О пациенте. Пациентка О., 1989 года рождения, обратилась на приём к дерматовенерологу в Университетскую клинику Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова с жалобами на распространённые высыпания на коже лица, передней и задней поверхности туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающиеся изнурительным зудом.

Анамнез заболевания. Со слов пациентки, заболевание началось в раннем детстве в виде высыпаний на коже щёк. К дерматовенерологу на тот момент не обращались. В подростковом периоде впервые отметили появление сыпи на коже ладоней и стоп. При обращении к дерматовенерологу установлен диагноз ладонно-подошвенного псориаза. Были рекомендованы наружное лечение топическими глюкокортикоидами и системная гормональная терапия бетаметазоном, с временным положительным

эффектом. В 2011 году патологический процесс распространился на кожу конечностей и туловища, в связи с чем пациентка была госпитализирована в кожно-венерологический стационар и получала лечение в следующем объёме: системная терапия раствором бетаметазона внутримышечно 1 раз в 7 дней, № 3; десенсибилизирующая терапия; наружная терапия топическими глюкокортикоидами. На фоне проводимого лечения наблюдалась временная положительная динамика. В дальнейшем заболевание носило торпидный характер, в течение последних 10 лет — непрерывный. При возникновении обострений пациентка самостоятельно применяла топические глюкокортикоиды, с некоторым положительным эффектом. С марта 2022 года — очередное выраженное обострение с быстрым распространением высыпаний на кожу лица, туловища, верхних и нижних конечностей. Субъективно пациентка отмечала появление изнуряющего зуда, сохраняющегося на протяжении всего дня и в ночное время. В связи с указанными жалобами обратилась в Университетскую клинику Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова.

Локальный статус. Кожный патологический процесс носит распространённый симметричный островоспалительный характер, локализуется на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей (рис. 3). Представлен сливными эритематозными очагами ярко-розового цвета с нечёткими границами, муковидным и среднепластинчатым шелушением, множественными линейными экскориациями, покрытыми геморрагическими корочками. Пальпаторно в области высыпаний отмечаются гипертермия, белый дермографизм. На переднебоковой поверхности живота — линейные, вертикально ориентированные стрии. Кожа ладоней и стоп лихенифицирована, насыщенно-розового цвета. Ногтевые пластины пальцев кистей и стоп патологически не изменены. SCORAD 91 балл, EASI (Eczema Area and Severity Index — площадь экземы и индекс тяжести) 69 баллов, BSA 81 (body surface area — площадь поверхности тела), DLQI 27 баллов.

Комплексное обследование, диагноз. С целью верификации диагноза выполнена диагностическая punch-биопсия. По результатам патоморфологического исследования, выявленные изменения соответствуют атопическому дерматиту. На основании жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра, результатов патоморфологического исследования, установлен диагноз: «Атопический дерматит, тяжёлое течение, стадия обострения».

До начала системного лечения проведено комплексное обследование: клинический и биохимический анализ крови — показатели в пределах нормы; HbsAg, anti-HCV, anti-HIV, PRP, T-SPOT — отрицательно.

Лечение. Учитывая данные анамнеза, объективного осмотра, распространённость кожного процесса и выраженность субъективных симптомов, рекомендована системная терапия селективным ингибитором JAK1 упадацитинибом в дозе 30 мг в сутки. В качестве наружной



На момент обращения

Через 14 дней терапии упадацинибом

Рис. 3. Пациентка О., 1989 года рождения, с атопическим дерматитом тяжёлого течения в стадии обострения: динамика кожного процесса на фоне терапии упадацинибом.

Fig. 3. Patient O., born in 1989, with severe atopic dermatitis in the acute stage: Dynamics of the skin process during therapy with upadacitinib.

терапии рекомендовано применение липидовосполняющих бальзамов.

Исходы и результаты последующего наблюдения. На фоне проводимого лечения упадацитинибом отмечалась быстрая положительная динамика кожного процесса в виде уменьшения интенсивности инфильтрации, снижения выраженности воспалительного процесса, шелушения и зуда (рис. 4). Показатели диагностических индексов через 14 дней от начала терапии: SCORAD 70 баллов, EASI 47 баллов, DLQI 13 баллов, BSA 67.

Со 2-го месяца терапии — редукция дозы упадацитиниба до 15 мг в сутки. Переносимость препарата удовлетворительная, нежелательных явлений не отмечалось. Лечение продолжено до 7 месяцев в полном объёме (рис. 5, 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

АтД является распространённым хроническим дерматозом, для которого характерна широкая вариабельность эндотипов и фенотипов [1, 17].



Рис. 4. Пациентка О. через 7 месяцев от начала терапии упадацитинибом.

Fig. 4. Patient O., 7 months after the start of upadacitinib therapy.

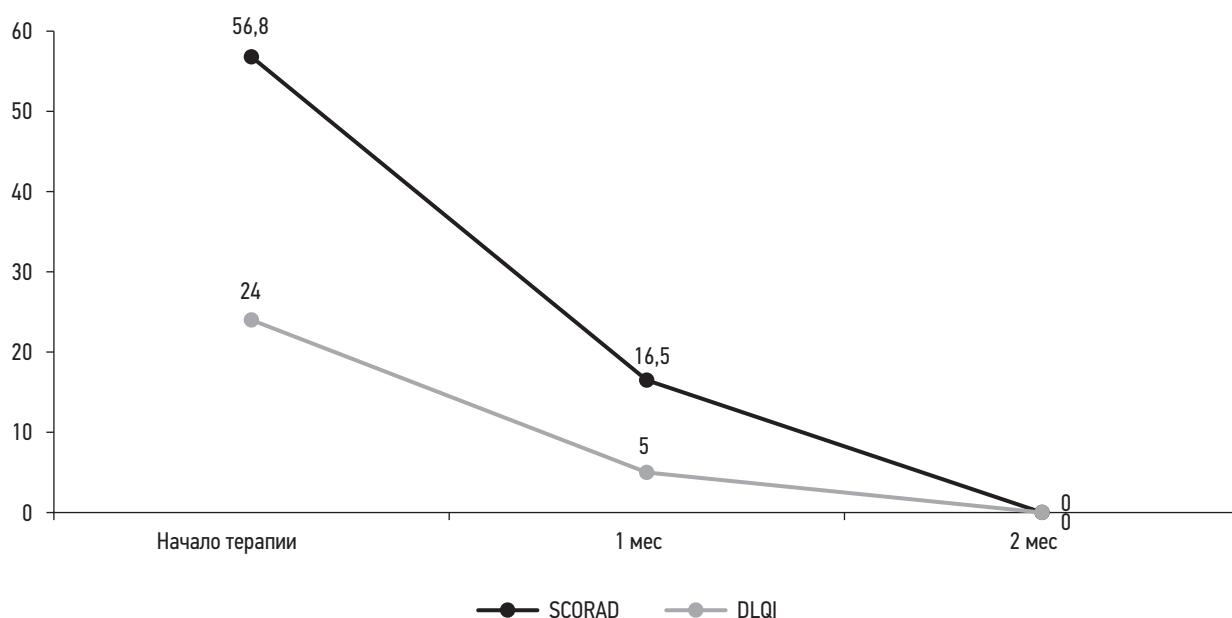


Рис. 5. Пациент А. Динамика диагностических индексов SCORAD и DLQI в течение 2 месяцев на фоне терапии упадацитинибом.

Fig. 5. Patient A. Dynamics of diagnostic indices SCORAD and DLQI within 2 months during therapy with upadacitinib.

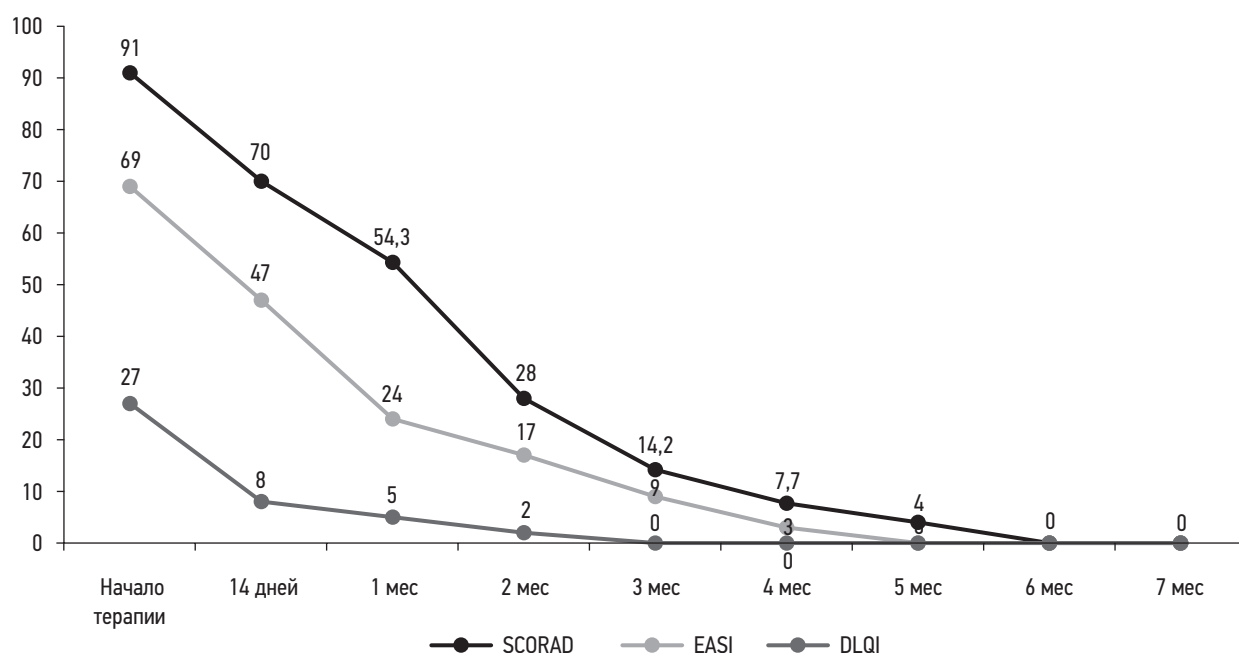


Рис. 6. Пациентка О. Динамика диагностических индексов SCORAD, EASI и DLQI в течение 7 месяцев терапии упадацитинибом.

Fig. 6. Patient O. Dynamics of diagnostic indices SCORAD, EASI and DLQI within 7 months during therapy with upadacitinib.

На сегодняшний день существует возможность разработки таргетных лекарственных препаратов, ориентированных на различные терапевтические цели, в том числе на ключевые молекулярные звенья воспалительных путей, участвующих в патогенезе АТД.

В последние годы отмечается изменение подходов к системной терапии среднетяжелых и тяжелых форм

АТД с переходом от традиционных иммуносупрессивных препаратов (глюкокортикоиды, циклоспорин А и др.) к современным препаратам генно-инженерной биологической терапии и «малым» молекулам. Ингибиторы JAK, по результатам многочисленных исследований, показали свою эффективность при лечении различных иммуноопосредованных дерматологических заболеваний, таких

как атопический дерматит, витилиго, очаговая алопеция, псориаз и др. [5, 7, 14].

Представленные в настоящей работе клинические случаи подтверждают высокую эффективность монотерапии селективным ингибитором JAK1 упадацитинибом у взрослых пациентов с тяжёлой формой АтД.

Несмотря на то, что у пациенток в ходе динамического наблюдения не было зарегистрировано нежелательных явлений, необходимо отметить важность строгого контроля гематологических показателей, учёта рисков развития инфекционных процессов даже при терапии селективными ингибиторами JAK1 [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящие клинические случаи демонстрируют эффективность применения селективного ингибитора JAK1 упадацитиниба у взрослых пациентов с тяжёлой формой АтД.

Представленные наблюдения имеют особый интерес в связи с тем, что пациентки получали монотерапию упадацитинибом, в то время как наружное лечение было ограничено применением эмоленов. Необходимо отметить высокую эффективность упадацитиниба в отношении кожного зуда у пациентов в нашем исследовании. В частности, у пациентки А. уже к концу вторых суток отмечалось полное купирование субъективных симптомов, у пациентки О. — значимое снижение интенсивности зуда к седьмому дню терапии. У обеих пациенток достигнута стойкая ремиссия АтД. В ходе динамического наблюдения (по результатам лабораторных исследований) не зарегистрировано нежелательных явлений (в том числе развития инфекционных заболеваний, гематологических нарушений).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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 работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Е.А. Шатохина — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; А.С. Полонская, А.Ю. Сырысева — сбор и обработка материала, написание текста статьи; А.В. Миченко, М.Н. Шатохин — написание текста статьи; Л.С. Круглова — утверждение содержания статьи.

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

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. Shatokhina — collection and processing of material, writing and editing the text of the article, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article; A.S. Polonskaya, A.Yu. Stryseva — collection and processing of material, writing the text of the article; A.V. Michenko, M.N. Shatokhin — writing the text of the article; L.S. Kruglova — approval of the content 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 Russian Journal of Allergy.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Опрятин Л.А. и др. Биологическая терапия среднетяжелых и тяжелых форм атопического дерматита в детском возрасте // Вопросы современной педиатрии. 2020. Т. 19, № 6. С. 432–443. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2145
2. He H., Guttman-Yassky E. JAK inhibitors for atopic dermatitis: An update // Am J Clin Dermatol. 2019. Vol. 20, N 2. P. 181–192. doi: 10.1007/s40257-018-0413-2
3. Salvati L., Cosmi L., Annunziato F. From emollients to biologicals: Targeting atopic dermatitis // Int J Mol Sci. 2021. Vol. 22, N 19. P. 10381. doi: 10.3390/ijms221910381
4. Cotter D.G., Schairer D., Eichenfield L. Emerging therapies for atopic dermatitis: JAK inhibitors // J Am Acad Dermatol. 2018. Vol. 78, N 3, Suppl. 1. P. S53–S62. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.019
5. Solimani F., Meier K., Ghoreschi K. Emerging topical and systemic JAK inhibitors in dermatology // Front Immunol. 2019. N 10. P. 2847. doi: 10.3389/fimmu.2019.02847
6. Шапошников А.В., Комарьков И.Ф., Лебедева Л.А., Шидловский Ю.В. Строение сигнального пути JAK/STAT и его взаимосвязь с аппаратом транскрипции // Молекулярная биология. 2013. Т. 47, № 3. С. 388. doi: 10.7868/S0026898413030130
7. Clark J.D., Flanagan M.E., Telliez J.B. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases // J Med Chem. 2014. Vol. 57, N 12. P. 5023–5038. doi: 10.1021/jm401490p

8. Damsky W., King B.A. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class // *J Am Acad Dermatol.* 2017. Vol. 76, N 4. P. 736–744. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.005
9. Casanova J.L., Holland S.M., Notarangelo L.D. Inborn errors of human JAKs and STATs // *Immunity.* 2012. Vol. 36, N 4. P. 515–528. doi: 10.1016/j.immuni.2012.03.016
10. Basquiera A.L., Soria N.W., Ryser R., et al. Clinical significance of V617F mutation of the JAK2 gene in patients with chronic myeloproliferative disorders // *Hematology.* 2009. Vol. 14, N 6. P. 323–330. doi: 10.1179/102453309X12473408860226
11. Koo G.C., Tan S.Y., Tang T., et al. Janus kinase 3-activating mutations identified in natural killer/T-cell lymphoma // *Cancer Discov.* 2012. Vol. 2, N 7. P. 591–597. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0028
12. Zhang J., Ding L., Holmfeldt L., et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia // *Nature.* 2012. Vol. 481, N 7380. P. 157–163. doi: 10.1038/nature10725
13. Tsilifis C., Freeman A.F., Gennery A.R. STAT3 Hyper-IgE syndrome—an update and unanswered questions // *J Clin Immunol.* 2021. Vol. 41, N 5. P. 864–880. doi: 10.1007/s10875-021-01051-1
14. Kim H.O. Development of JAK inhibitors for the treatment of immune-mediated diseases: Kinase-targeted inhibitors and pseudokinase-targeted inhibitors // *Arch Pharm Res.* 2020. Vol. 43, N 11. P. 1173–1186. doi: 10.1007/s12272-020-01282-7
15. Rodrigues M.A., Torres T. JAK/STAT inhibitors for the treatment of atopic dermatitis // *J Dermatolog Treat.* 2020. Vol. 31, N 1. P. 33–40. doi: 10.1080/09546634.2019.1577549
16. Calabrese L., Chiricozzi A., De Simone C., et al. Pharmacodynamics of Janus kinase inhibitors for the treatment of atopic dermatitis // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2022. Vol. 18, N 5. P. 347–355. doi: 10.1080/17425255.2022.2099835
17. Tokura Y., Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype // *Allergol Int.* 2022. Vol. 71, N 1. P. 14–24. doi: 10.1016/j.alit.2021.07.003
18. Wan H., Jia H., Xia T., Zhang D. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis // *Dermatol Ther.* 2022. Vol. 35, N 9. P. e15636. doi: 10.1111/dth.15636

REFERENCES

1. Murashkin NN, Namazova-Baranova LS, Opratin LA, et al. Biological therapy of moderate and severe forms of atopic dermatitis in childhood. *Issues Modern Pediatrics.* 2020;19(6):432–443. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v19i6.2145
2. He H, Guttman-Yassky E. Jak inhibitors for atopic dermatitis: An update. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(2):181–192. doi: 10.1007/s40257-018-0413-2
3. Salvati L, Cosmi L, Annunziato F. From emollients to biologicals: Targeting atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10381. doi: 10.3390/ijms221910381
4. Cotter DG, Schairer D, Eichenfield L. Emerging therapies for atopic dermatitis: JAK inhibitors. *J Am Academy Dermatol.* 2018; 78(3, Suppl 1):S53–S62. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.019
5. Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging topical and systemic JAK inhibitors in dermatology. *Front Immunol.* 2019;10:2847. doi: 10.3389/fimmu.2019.02847
6. Shaposhnikov AV, Komarkov IF, Lebedeva LA, Shidlovsky YV. The structure of the JAK/STAT signaling pathway and its relationship with the transcription apparatus. *Molecular Biology.* 2013;47(3):388. (In Russ). doi: 10.7868/S0026898413030130
7. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem.* 2014;57(12):5023–5038. doi: 10.1021/jm401490p
8. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):736–744. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.005
9. Casanova JL, Holland SM, Notarangelo LD. Inborn errors of human JAKs and STATs. *Immunity.* 2012;36(4):515–528. doi: 10.1016/j.immuni.2012.03.016
10. Basquiera AL, Soria NW, Ryser R, et al. Clinical significance of V617F mutation of the JAK2 gene in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Hematology.* 2009;14(6):323–330. doi: 10.1179/102453309X12473408860226
11. Koo GC, Tan SY, Tang T, et al. Janus kinase 3-activating mutations identified in natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer Discov.* 2012;2(7):591–597. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0028
12. Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature.* 2012;481(7380):157–163. doi: 10.1038/nature10725
13. Tsilifis C, Freeman AF, Gennery AR. STAT3 Hyper-IgE syndrome—an update and unanswered questions. *J Clin Immunol.* 2021;41(5):864–880. doi: 10.1007/s10875-021-01051-1
14. Kim HO. Development of JAK inhibitors for the treatment of immune-mediated diseases: Kinase-targeted inhibitors and pseudokinase-targeted inhibitors. *Arch Pharm Res.* 2020;43(11): 1173–1186. doi: 10.1007/s12272-020-01282-7
15. Rodrigues MA, Torres T. JAK/STAT inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(1):33–40. doi: 10.1080/09546634.2019.1577549
16. Calabrese L, Chiricozzi A, De Simone C, et al. Pharmacodynamics of Janus kinase inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2022;18(5):347–355. doi: 10.1080/17425255.2022.2099835
17. Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int.* 2022;71(1):14–24. doi: 10.1016/j.alit.2021.07.003
18. Wan H, Jia H, Xia T, Zhang D. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2022;35(9):e15636. doi: 10.1111/dth.15636

ОБ АВТОРАХ

*** Шатохина Евгения Афанасьевна**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 121359, Москва,
ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>;
e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Полонская Александра Сергеевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6888-4760>;
e-mail: dr.polonskaia@gmail.com

Сырысева Анастасия Юрьевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9585-8373>;
e-mail: syryseva.a@yandex.ru

Миченко Анна Валентиновна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-5729>;
e-mail: amichenko@mail.ru

Шатохин Максим Николаевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1285-7357>;
e-mail: m.n.shatokhin@gmail.com

Круглова Лариса Сергеевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>;
e-mail: kruglovals@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Evgeniya A. Shatokhina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 19 Marshala Timoshenko street,
Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>;
e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Aleksandra S. Polonskaia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6888-4760>;
e-mail: dr.polonskaia@gmail.com

Anastasiya Yu. Syryseva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9585-8373>;
e-mail: syryseva.a@yandex.ru

Anna V. Michenko, MD, Cand. Sci. (Med), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-5729>;
e-mail: amichenko@mail.ru

Maksim N. Shatokhin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1285-7357>;
e-mail: m.n.shatokhin@gmail.com

Larisa S. Kruglova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>;
e-mail: kruglovals@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1595>

Маски аллергического ринита: назальный полипоз у двух детей дошкольного возраста

Д.Ш. Мачарадзе, В.И. Попадюк

Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

У детей особенно часто встречаются такие назальные симптомы, как заложенность носа, ринорея и кашель. Несмотря на симптоматическое лечение (назальные спреи, физиотерапия, приём антибиотиков и топических глюкокортикостероидов), заложенность носа может сохраняться длительно. В подобных случаях наиболее предполагаемыми являются несколько заболеваний: аденоиды, аллергический ринит, различные аномалии строения внутриносовых структур и пазух (например, искривление перегородки носа), риносинусит (острый, подострый). При наличии у ребёнка двух основных — заложенности и отделяемого из носа — и таких дополнительных симптомов, как головная боль с преимущественной локализацией в области околоносовых пазух и ухудшение обоняния (возможно также вкуса пищи), на протяжении более 3 месяцев необходимо исключить диагноз хронического риносинусита, который может сочетаться с назальным полипом.

Цель данной статьи — проанализировать клинические случаи хронического риносинусита с назальным полипом у двух детей дошкольного возраста, в том числе с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов у одного из них, и повысить осведомлённость врачей по данной нозологии.

У детей с такими симптомами, как длительная заложенность носа, ринорея, нарушение обоняния, головная боль, непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, при отсутствии сенсibilизации и иммунодефицита рекомендовано назначение компьютерной томографии околоносовых пазух с целью исключения назального полипа.

Ключевые слова: дети; хронический риносинусит; полипы носа; непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов.

Как цитировать

Мачарадзе Д.Ш., Попадюк В.И. Маски аллергического ринита: назальный полипоз у двух детей дошкольного возраста // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 2. С. 250–258. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1595>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1595>

Allergic rhinitis masks: Nasal polyposis in two preschool children

Dali Sh. Macharadze, Valentin I. Popaduk

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Nasal symptoms such as nasal congestion, rhinorrhea, and cough are especially common in children. Despite symptomatic treatment (various nasal sprays, physiotherapy, antibiotics and topical glucocorticosteroids), nasal congestion can persist for a long time. In such cases, several diseases are most likely: adenoids, allergic rhinitis, various anomalies in the structure of intranasal structures and sinuses (for example, curvature of the nasal septum), rhinosinusitis (acute, subacute). If a child has two main symptoms — congestion and discharge from the nose — and such additional symptoms as a headache with predominant localization in the paranasal sinuses and a deterioration in smell (possibly also the taste of food) for more than 3 months, it is necessary to exclude the diagnosis of chronic rhinosinusitis, which can be combined with a nasal polyp.

The purpose of this article is to analyze clinical cases of chronic rhinosinusitis with nasal polyp in two preschool children, including one of them with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs, and to raise physicians' awareness of this nosology.

In children with symptoms such as prolonged nasal congestion, rhinorrhea, possibly impaired sense of smell, headache, intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs, in the absence of sensitization and immunodeficiency, a computed tomography scan of the paranasal sinuses is recommended to exclude nasal polyp.

Keywords: children; chronic rhinosinusitis; nasal polyps; intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs.

To cite this article

Macharadze DSh, Popaduk VI. Allergic rhinitis masks: Nasal polyposis in two preschool children. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(2):250–258. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1595>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из наиболее частых причин обращений к педиатру и отоларингологу являются так называемые часто болеющие дети, когда родители жалуются на длительный насморк, заложенность носа и кашель у ребёнка. Проблема может сохраняться, несмотря на симптоматическое лечение различными препаратами, физиотерапию. В числе первых нозологий, с которыми врачи проводят дифференциальную диагностику, являются аденоиды и аллергический ринит [1–3]. Такие дети могут иметь также высокий риск развития острого риносинусита [2]. Повторные эпизоды вирусных и бактериальных инфекций приводят к гиперсекреции назальной слизи, нарушению клиренса и отёку слизистой оболочки пазух носа. В дальнейшем на фоне нарушения вентиляции в околоносовых пазухах может развиться хроническое воспаление, особенно если у ребёнка одновременно обнаруживают аномалии строения внутриносовых структур и пазух (например, искривление перегородки носа) [2, 3]. Если у ребёнка сохраняются заложенность носа, слизисто-гнойные выделения, появляются кашель и боль в области лица, необходимо исключить диагноз риносинусита [2–4]. Отоларингологи должны также получить дополнительную информацию от аллерголога-иммунолога для исключения у пациента аллергического ринита и врождённых нарушений иммунитета (ранее известных как первичные иммунодефициты). В свою очередь, исходя из длительности течения процесса, ЛОР-врачам необходимо рассмотреть предварительный диагноз хронического риносинусита, в том числе в сочетании с назальным полипом [5, 6].

Приводим описание двух клинических случаев гиподиагностики хронического риносинусита с назальным полипом у детей дошкольного возраста, направленных на консультацию к аллергологу-иммунологу. Особенностью данных наблюдений является дошкольный возраст детей (6–7 лет) с диагностированным хроническим риносинуситом с назальным полипом, в том числе с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у одного из них.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Клинический случай 1

О пациенте. Мальчик, 7 лет, 15.04.2014 года рождения. Со слов мамы, с августа 2020 года ребёнок стал жаловаться на головную боль и боль в правом глазу приступообразного характера; несколько раз отмечалась рвота, после которой цефалгия облегчалась. С целью купирования головных болей (боли в глазах) давала ребёнку различные анальгетики (Нурофен, индометацин ректально, парацетамол), после приёма которых у него каждый раз отмечались кожные реакции в виде острой крапивницы или ангиоотёка.

Анамнез заболевания. Неврологом назначен ряд исследований. Магнитно-резонансная томография головного

мозга патологии не выявила. На электроэнцефалограмме отмечались умеренные диффузные изменения; признаки ирритации дисэнцефальных структур; усиление реакции на гипервентиляцию с признаками повышенной чувствительности мозга к гипоксии, снижения пароксизмальной готовности мозга. По данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий не выявлено гемодинамически значимых препятствий кровотоку.

С сентября 2021 года затруднение носового дыхания, выделения из носа и храп во сне у ребёнка значительно усилились. Осмотрен отоларингологом, назначено лечение: деконгестанты, ирригационная терапия, назальный глюкокортикостероид, ацетилцистеин, антибактериальная терапия (амоксиклав + клавулановая кислота) в течение 10 дней. Состояние ребёнка после проведённого лечения не имело выраженного положительного эффекта: сохранялись заложенность носа, головная боль.

13.12.2021 при рентгенологическом исследовании околоносовых пазух выявлено субтотальное неомогенное средней плотности снижение пневматизации, пристеночное затемнение без горизонтального уровня в правой и левой верхнечелюстной пазухах.

14.12.2021 пациент госпитализирован в стационар детской клинической больницы г. Москвы, откуда выписан с диагнозом: «Основной диагноз: J01.8 Другой острый риносинусит. Сопутствующие заболевания: J35.2 Гипертрофия аденоидов II–III степени. K21.0 Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом».

Анамнез жизни. Ребёнок от первой, нормально протекавшей беременности, срочных родов на сроке 40 недель, масса тела при рождении 3400 г. Острыми респираторными инфекциями стал болеть часто с 5,5 лет. В августе 2021 и ноябре 2021 года перенёс двусторонний синусит и острый гайморит справа.

Ребёнок привит по индивидуальному графику. Перенесённые заболевания: острые респираторные вирусные инфекции, ветряная оспа. Перенесённые травмы, операции отрицают.

Наследственность: у мамы — аллергия на домашнюю пыль, эпидермис животных.

Аллергологический анамнез. Со слов мамы, реакций на пищу, пыльцу, физическую нагрузку, холод, запахи и контакт с домашними животными (в квартире не содержат домашних животных, птиц, рыбок) у ребёнка нет; на лекарства: парацетамол — острая крапивница, ибупрофен — ангиоотёк, индометацин (ректальный суппозиторий) — ангиоотёк. Бронхообструкций в анамнезе нет. Проявлений атопического дерматита не было.

Исследование биопсийного материала. В январе 2022 года ребёнку проведена аденотомия. Морфологическое исследование биопсийного (операционного) материала выявило дистрофические изменения эпителия, очаговую инфильтрацию лимфоцитами. В собственной пластинке множественные лимфоидные фолликулы различных форм и размеров с выраженными светлыми

центрами, очаговый слабовыраженный периваскулярный склероз, позитивный при окраске по Ван-Гизону.

Консультация аллерголога-иммунолога. В феврале 2022 года отоларинголог направил ребёнка на консультацию аллерголога-иммунолога в связи с сохранением длительной заложенности носа и с целью исключения аллергического ринита.

Физикальный осмотр. Состояние ребёнка удовлетворительное. Кожа чистая, периферические лимфоузлы не увеличены. Затруднено носовое дыхание с обеих сторон, отмечаются водянистые выделения в небольшом количестве. По внутренним органам без патологии.

Лабораторные исследования: общий анализ крови и мочи в норме.

Аллергологическое обследование. Для исключения роли аллергической сенсibilизации в этиологии риносинусита проведено аллергологическое обследование: уровни специфических иммуноглобулинов (Ig) класса Е к ингаляционным аллергенам (смесь клещей домашней пыли, смесь плесневых грибов, смесь эпидермиса, а также пыльцевые) по тест-системе ImmunoCap отрицательные; концентрации сывороточных IgG, IgM, IgA, IgE в пределах возрастной нормы; риноцитограмма без патологии. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости не выявило патологических изменений.

Учитывая непереносимость НПВП в анамнезе и наличие хронического риносинусита, для исключения полипоза носа ребёнок направлен на компьютерную томографию (КТ) головного мозга: двусторонний этмоидит, полипозное утолщение слизистой оболочки верхнечелюстных пазух.

Окончательный диагноз. Обострение хронического риносинусита с назальным полипом, непереносимость НПВП (кожные проявления).

Лечение. Исключить приём НПВП и продуктов, содержащих природные салицилаты (слива, малина, грейпфрут, яблоки и т.п.); продолжить приём интраназального глюкокортикоида и антилейкотриенового препарата (монтелукаст в дозе 5 мг 1 раз) — длительно; наблюдение отоларинголога, аллерголога.

Клинический случай 2

О пациенте. Мальчик, 07.03.2015 года рождения. Впервые обратился с мамой к аллергологу-иммунологу

по направлению отоларинголога в ноябре 2021 года. Со слов мамы, у ребёнка в течение последнего года отмечаются почти постоянное затруднение носового дыхания, чихание; периодически зуд носа и глаз, а также плаксивость, гипергидроз. После симптоматического лечения, назначенного отоларингологом (антигистаминный препарат + назальный глюкокортикоид), носовое дыхание с незначительным улучшением.

Анамнез заболевания. Ребёнок болеет с октября 2020 года, когда у него появились заложенность носа, посапывание, стал «кхекать», периодически жаловаться на головную боль, чаще с локализацией в области лица. На рентгенограмме носоглотки выявлена гипертрофия аденоидов II–III степени. Назначена терапия: амоксициллин (2 недели), топический глюкокортикоид и промывание носа. Общий анализ крови без патологии.

Анамнез жизни. Ребёнок от третьей, нормально протекавшей беременности, срочных родов на сроке 39 недель, масса тела при рождении 3000 г. С 6 лет — острые респираторные вирусные инфекции до 10 раз в году.

Наследственность отягощена по атопии: у отца — аллергический ринит; у матери — аллергический конъюнктивит; у старшей сестры — бронхиальная астма; у младшей сестры — атопический дерматит.

Привит по индивидуальному графику.

Перенесённые заболевания: острые респираторные вирусные инфекции, ветряная оспа. Перенесённые травмы, операции отрицают.

Аллергологический анамнез. Со слов мамы, у ребёнка нет реакций на пищу, лекарства, пыльцу, холод, запахи, контакт с домашними животными, физическую нагрузку. Бронхообструкции в анамнезе не отмечались. До 3 лет жизни — проявления атопического дерматита лёгкой степени. В квартире не курят, плесени нет.

Консультации, обследования. Направлен к аллергологу-иммунологу для исключения аллергического ринита.

Физикальный осмотр. Телосложение ребёнка правильное. Носовое дыхание затруднено с обеих сторон, выделений нет. Со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем патологических изменений не выявлено. Живот мягкий при пальпации, размеры печени, селезёнки не увеличены.

Данные клинико-лабораторных исследований пациента приведены в табл. 1. За исключением общего IgE

Таблица 1. Результаты исследования уровней сывороточных иммуноглобулинов и гормонов щитовидной железы у пациента 2015 года рождения (клинический случай 2)

Table 1. The results of the study of serum immunoglobulins and thyroid hormones levels in the patient was born in 2015 (clinical case 2)

Тиреоидные гормоны (норма)	Уровни сывороточных иммуноглобулинов (норма)
свТ4, нмоль/л — 18,4 (12,3–22,8)	IgE, мЕ/л — 668 (до 90)
свТ3, нмоль/л — 5,3 (3,1–6,8)	IgA, г/л — 1,23 (0,65–2,4)
Тиреотропный гормон, мЕД/л — 2,78 (0,6–4,8)	IgM, г/л — 0,64 (0,4–0,9)
-	IgG, г/л — 8,4 (6,7–12)

668 кЕд/мл, уровни специфических IgE к ингаляционным аллергенам (смесь клещей домашней пыли, смесь плесневых грибов, смесь эпидермиса, а также пыльцевые) по тест-системе ImmunoCap были отрицательными; по данным риноцитогаммы увеличения количества эозинофилов и/или других клеток в назальной слизи не обнаружено.

Осмотр *детского эндокринолога* не выявил у ребёнка чётких клинических признаков нарушения функции щитовидной железы, однако по данным ультразвукового исследования органа отмечались диффузно-очаговые изменения паренхимы щитовидной железы при нормальных показателях гормонов Т3 св, Т4 св., тиреотропного гормона. Витамин D3 (кальциферол, 25-ОН) 37,8 нг/мл. Ультразвуковое исследование брюшной полости: эхо-признаки гепатомегалии (левая доля +1,0 см).

Консультация сурдолога: слух в норме.

КТ головного мозга. В связи с круглогодичной заложенностью носа на фоне отсутствия сенсibilизации, нарушений показателей сывороточных иммуноглобулинов и положительной динамики от проводимого лечения аллерголог-иммунолог направил ребёнка на КТ головного мозга. Заключение от декабря 2021 года: данных за наличие структурной патологии в веществе головного мозга не получено; двусторонний этмоидит, левосторонний сфеноидит, утолщение слизистой оболочки верхнечелюстных пазух с мелкими полипозными изменениями слева; аденоиды III степени; неполная аномалия Киммерли справа.

Окончательный диагноз. Обострение хронического риносинусита с назальным полипом, аденоиды III степени.

Рекомендована аденотомия.

Лечение. Топический глюкокортикоид + монтелукаст в дозе 5 мг 1 раз — длительно.

Исходы. Обоим пациентам проведена аденотомия. За время дальнейшего амбулаторного наблюдения состояние пациентов остаётся стабильным с тенденцией к улучшению, хотя с сохранением назальной обструкции. Дети продолжают принимать интраназальные глюкокортикоиды, антилейкотриеновый препарат.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, при наличии у ребёнка двух основных (заложенность носа и отделяемое из носа), а также дополнительных симптомов, таких как головная боль с преимущественной локализацией в области околоносовых пазух и ухудшение обоняния (возможно, вкуса пищи), на протяжении более 3 месяцев, ставят диагноз хронического риносинусита [2]. У детей с хроническим риносинуситом часто встречается сухой или влажный кашель, обусловленный постназальным затеканием, который возникает в любое время дня и усиливается ночью [3]. Гнойно-слизистые выделения из носа могут быть любого количества или вовсе отсутствовать по причине постназального затекания и вызывать неприятный запах изо рта [4].

Диагноз хронического риносинусита

Диагноз хронического риносинусита подтверждают эндоскопическим исследованием (ринорея слизисто-гнойного характера и/или отёк слизистой оболочки в области среднего/верхнего носовых ходов) и/или КТ (изменение слизистой оболочки в области остиомеатального комплекса и/или околоносовых пазух) [2]. Накоплению микробов в пазухах способствуют увеличение миндалин и аденоидов и частые рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей [5]. Другими факторами, предрасполагающими к развитию хронического риносинусита, являются незрелость иммунной системы, аллергия, посещение детского сада, воздействие табачного дыма, поллютанты, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и др. [2, 5–7].

Классификация хронического риносинусита

Согласно Европейскому позиционному документу по риносинуситу и полипам носа 2020 года (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, EPOS 2020), классификация хронического риносинусита включает два основных фенотипа — без назального полипа (на его долю приходится около 60–65% случаев) и с назальным полипом (до 33% случаев). При хроническом риносинусите полипы должны быть диагностированы эндоскопически как двусторонние полипы в среднем носовом проходе, чтобы избежать совпадения с другими полипоидными заболеваниями носовой полости [6].

Факторы риска хронического риносинусита

У детей старше 13 лет и взрослых диагноз и лечение хронического риносинусита зависят от наличия/отсутствия как эозинофилов, так и назального полипа [5, 7, 8]. Противоречивые данные по клеточному фенотипу риносинусита (преобладание нейтрофильного либо эозинофильного воспаления) получены у детей более младшего возраста. При этом у детей хронический риносинусит, помимо эозинофильного варианта с/без назального полипа, может включать несколько других эндотипов: незозинофильный/инфекционный; аллергический грибковый; хронический риносинусит при цилиарной дискинезии, а также врождённых ошибках иммунитета [9–11]. Хронический риносинусит встречается у 25% взрослых при бронхиальной астме (по сравнению с 5% в общей популяции), а среди таких детей 40% имеют рентгенологические или эндоскопические признаки риносинусита [12].

У детей старшего возраста и чаще у взрослых обострение респираторного заболевания может быть связано с приёмом НПВП. Респираторное заболевание, обострение которого связано с приёмом НПВП (не только аспирина), называется НПВП-обостряемым респираторным заболеванием (nonsteroidal anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease, NERD) [13–16]. У некоторых больных фактором риска гиперчувствительности к НПВП является наличие назального полипа.

Клиническая картина хронического риносинусита

Состояние может проявляться респираторными (ринит, обострение бронхиальной астмы), кожными (крапивница, ангионевротический отёк), системными (анафилаксия) симптомами или ассоциироваться с синоназальным полипозом. По данным G. Karakaуа и соавт. [12], у 55% из 1137 пациентов с гиперчувствительностью к НПВП отмечались крапивница или ангионевротический отёк, у 20% — ринит или обострение бронхиальной астмы, у 11% — анафилаксия. Гиперчувствительность к НПВП выявлена у 5% детей с бронхиальной астмой, которая после их приёма проявлялась не только респираторными, но и внелёгочными симптомами (крапивница/ангионевротический отёк, диарея, боль в животе) [14]. Как правило, сначала развивается астма разной степени тяжести (от лёгкой до тяжёлой персистирующей), а позднее — хронический риносинусит с/без полипов носа. В основном назальный полип диагностируют у взрослых после 20–40 лет (1–4% случаев), в 2–4 раза чаще у мужчин. У детей полипоз носа встречается довольно редко (0,1%), однако если ребёнок страдает муковисцидозом, полипы определяют почти в 100% случаев [6]. Клинические проявления при назальном полипе зависят от размера и локализации, поэтому образования небольшого размера могут протекать бессимптомно, или их диагностируют случайно при риноскопии [6]. Большие назальные полипы можно визуализировать при передней риноскопии. Клинически симптоматика назального полипа у детей и взрослых схожа [15–17].

По данным I. Dávila и соавт. [17], почти у 35% больных присутствовали глазные симптомы; другими жалобами были головная боль (в основном лобно-челюстной области или описываемая как ощущение тяжести в голове), храп, нарушение сна, ощущение заложенности уха и астения. У взрослых больных массивные или изолированные крупные назальные полипы могут быть причиной обструктивного апноэ во сне. Пациенты с NERD на ранней стадии заболевания имеют прерывистое течение синусита, которое обычно превращается в тяжёлое, постоянное хроническое заболевание с назальным полипом [15]. Так, по данным M. Varghese и соавт. [15], только на основании одного анамнеза заболеваемость NERD составила среди детей и взрослых, страдающих бронхиальной астмой, 2 и 2,7% соответственно, однако после проведения провокационных тестов с аспирином частота NERD у данной категории больных увеличилась до 21 и 5%. Чаще всего синдром диагностируют у больных после 30–40 лет жизни. Диагноз NERD следует заподозрить также в случае тяжёлых назальных полипов у подростков и детей в возрасте старше 7 лет, особенно если им требовалось частое хирургическое эндоназальное вмешательство.

От 10 до 64% больных с назальными полипами могут иметь аллергию, подтверждённую аллергологическим тестированием [17]. У детей назальные полипы

дифференцируют от других образований, например, от гипертрофированных отёчных носовых раковин, которые нередко обнаруживают при тяжёлом аллергическом рините [6, 18–21]. Кроме того, назальный полип может быть тревожным признаком других заболеваний у детей: муковисцидоза, синдрома первичной цилиарной дискинезии, врождённых ошибок иммунитета (например, при низких уровнях IgE или IgA в сыворотке крови в случаях частых инфекций, особенно при отсутствии сенсибилизации) [16, 19]. Сывороточные концентрации иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM), количество лимфоцитов, лейкоцитов и эозинофилов в периферической крови были в пределах нормы, как и показатели цитологии назальной слизи (риноцитограмма). Хотя выявление только низких уровней иммуноглобулинов недостаточно для диагностики врождённых ошибок иммунитета, физическое и психомоторное развитие детей соответствовали возрасту; наличие симптомов, которые могли бы иметь отношение к муковисцидозу, синдрому цилиарной дискинезии, аутоиммунным или другим хроническим заболеваниям, у наблюдаемых нами пациентов мы также не выявили. В одном случае у ребёнка был обнаружен высокий уровень общего IgE в крови. Как известно, сывороточная концентрация общего IgE может повышаться при многих заболеваниях, в связи с чем данный показатель не является значимым биомаркером только атопии.

У взрослых назальные полипы могут сопровождать ANCA-ассоциированные васкулиты (гранулематоз с полиангиитом, ранее известный как гранулематоз Вегенера) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ранее известный как синдром Черджа–Стросс). Поскольку васкулиты могут встречаться и в подростковом возрасте, о них следует помнить у молодых пациентов с тяжёлым хроническим риносинуситом с/без назального полипа. Дифференциальный диагноз включает также врождённые пороки развития (дефекты нервной трубки, дермоидная киста, менингоцеле и менингоэнцефалоцеле); доброкачественные опухоли (назальная глиома, нейрофиброма, краниофарингиома и ювенильная назофарингеальная ангиофиброма) и злокачественные новообразования (рабдомиосаркома, лимфома, рак носоглотки).

В представленных нами случаях у обоих пациентов были обнаружены аденоиды, которые могли являться причиной заложенности носового дыхания, сужения задних хоан, храпа и рецидивирующих инфекций из-за нарушения мукоцилиарного клиренса. Предрасполагающими факторами гипертрофии аденоидов, как известно, исследователи рассматривают в том числе аллергию, воздействие табака, дефицит витамина D3, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь и др. [6, 16, 20]. Имеются наблюдения, что гипертрофия аденоидов и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь часто являются коморбидными заболеваниями, как и случаи сочетания бронхиальной астмы с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [20]. Эксперты считают, что аденотомия

улучшает течение хронического риносинусита, а КТ околоносовых пазух детям с гипертрофией аденоидов лучше назначать после аденотомии [6].

Основные диагностические подходы при хроническом риносинусите

В зависимости от клинической картины пациенту назначают рутинные лабораторные исследования: общий анализ крови, риноцитограмму (у некоторых больных содержание эозинофилов в назальном секрете может достигать более 80%); определение общих сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM, IgE); по показаниям — определение подклассов IgG, иммунофенотипирование лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD19 и CD16/56).

Эксперты EPOS 2020 считают, что аллергическая сенсibilизация играет роль в развитии хронического риносинусита, особенно у детей старшего возраста, и потому всем больным рекомендуют назначать аллергологическое обследование (кожные пробы или, что более целесообразно, определение сывороточных уровней специфических IgE к аэроаллергенам, поскольку использование *in vitro* метода позволит выявить сенсibilизацию к более широкому спектру ингаляционных аллергенов). Кроме того, аллергия играет ключевую роль при таких специфических фенотипах хронического риносинусита, как аллергический грибковый и тяжёлый эозинофильно-полипозный.

У детей с грибковым риносинуситом отмечаются густые выделения из носа, экзофтальм, деформация лицевого скелета, а также типичное одностороннее поражение пазух носа в отличие от двустороннего процесса у взрослых [6]. При подозрении на аллергический грибковый риносинусит больным назначают определение специфических IgE к грибковым аллергенам в крови и КТ околоносовых пазух. Риноскопия позволяет обнаружить гипертрофию слизистой оболочки полости носа или назальный полип.

Золотым стандартом диагностики хронического риносинусита у детей и взрослых является назальная эндоскопия, однако выявить полип малого размера эндоскопией, как правило, не удаётся, поэтому при подозрении на риносинусит больным назначают инструментальное исследование околоносовых пазух.

У пациентов с синоназальным полипозом клинически важные анатомические структуры лучше определяются с помощью КТ околоносовых пазух носа, которая важна также для оценки тяжести хронического риносинусита и планирования хирургического вмешательства [19].

Магнитно-резонансная томография обеспечивает превосходную визуализацию мягких тканей, полезна для выявления осложнений, но имеет слабые характеристики при визуализации костей.

Эозинофильный хронический риносинусит с назальным полипом определяют по данным гистологии полипозной ткани, если процент тканевых эозинофилов составляет >10% от общего числа воспалительных клеток.

Диагностика NERD в рутинной клинической практике достаточно проста: её подтверждают наличие у больного в анамнезе бронхиальной астмы и респираторных симптомов, обостряющихся после приёма НПВП. Кроме того, полипоз носа, который плохо контролируется с помощью максимально возможного медикаментозного лечения, часто наблюдается именно при NERD [15]. Более 20 лет назад мы описали клинический случай тяжёлого полипоза носа у мальчика в возрасте 10 лет с бронхиальной астмой, которому несколько раз проводили полипэктомию [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, назальные полипы следует заподозрить у всех детей с хронической заложенностью носа, независимо от того, является ли она односторонней или двусторонней, прерывистой или постоянной. Необходимо помнить также о полипозном риносинусите в случаях наличия непереносимости НПВП в сочетании с длительной заложенностью носа у больного.

Принимая во внимание наличие хронического риносинусита (в том числе с непереносимостью НПВП в одном случае), а также отсутствие данных за аллергический ринит и врождённые ошибки иммунитета, таким детям для уточнения диагноза целесообразно назначать КТ околоносовых пазух (по показаниям, лучше после аденотомии).

С современных позиций, лечение больных хроническим риносинуситом с/без назальных полипов требует мультидисциплинарного подхода: исключение триггеров (НПВП) и назначение наиболее оптимальной противовоспалительной терапии, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами, по показаниям — хирургическое эндоназальное вмешательство.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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.Ш. Мачарадзе — ведение пациентов, анализ литературных данных, написание и редактирование статьи; В.И. Попадюк — ведение пациентов, анализ литературных данных.

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

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. D.Sh. Macharadze — patient's treatment, literature analysis, writing and editing the manuscript; V.I. Popadiuk — patient's treatment, literature analysis.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Villwock J, Kuppersmith R. Diagnostic algorithm for evaluating nasal airway obstruction // *Otolaryngol Clin N Am*. 2018. Vol. 51, N 5. P. 867–872. doi: 10.1016/j.otc.2018.05.002
2. Brietzke S, Shin J, Choi S, et al. Clinical consensus statement: Pediatric chronic rhinosinusitis // *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014. Vol. 151, N 4. P. 542–553. doi: 10.1177/0194599814549302
3. Poachanukoon O, Nanthapaisal S, Chaumrattanakul U. Pediatric acute and chronic rhinosinusitis: Comparison of clinical characteristics and outcome of treatment // *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2012. Vol. 30, N 2. P. 146–151.
4. Leo G, Triulzi F, Incorvaia C. Diagnosis of chronic rhinosinusitis // *Pediatr Allergy Immunol*. 2012. Vol. 23, Suppl. 22. P. 20–26. doi: 10.1111/j.1399-3038.2012.01320
5. Magit A. Pediatric rhinosinusitis // *Otolaryngol Clin N Am*. 2014. Vol. 47, N 5. P. 733–746. doi: 10.1016/j.otc.2014.06.003
6. Fokkens W, Lund V, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020 // *Rhinology*. 2020. Vol. 58, Suppl. S29. P. 1–464. doi: 10.4193/Rhin20.401
7. Heath J, Hartzell L, Putt C, Kennedy J. Chronic rhinosinusitis in children: Pathophysiology, evaluation, and medical management // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018. Vol. 18, N 7. P. 37. doi: 10.1007/s11882-018-0792-8
8. Akdis C, Bachert C, Cingi C, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: A PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 131, N 6. P. 1479–1490. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.036
9. Chandra R, Lin D, Tan B, et al. Chronic rhinosinusitis in the setting of other chronic inflammatory diseases // *Am J Otolaryngol*. 2011. Vol. 32, N 5. P. 388–391. doi: 10.1016/j.amjoto.2010.07.013
10. McCormick J, Thompson H, Cho D, et al. Phenotypes in chronic rhinosinusitis // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020. Vol. 20, N 7. P. 20. doi: 10.1007/s11882-020-00916-6
11. Poddighe D, Brambilla I, Licari A, Marseglia G. Pediatric rhinosinusitis and asthma // *Respir Med*. 2018. N 141. P. 94–99. doi: 10.1016/j.rmed.2018.06.016
12. Karakaya G, Celebioglu E, Kalyoncu A.F. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in adults and the factors associated with asthma // *Respir Med*. 2013. Vol. 107, N 7. P. 967–974. doi: 10.1016/j.rmed.2013.03.014
13. Di Cicco M, Bizzoco F, Morelli E, et al. Nasal polyps in children: The early origins of a challenging adulthood condition // *Children (Basel)*. 2021. Vol. 8, N 11. P. 997. doi: 10.3390/children8110997
14. Kowalski M, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-exacerbated respiratory disease (N-ERD): A EAACI position paper // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 1. P. 28–39. doi: 10.1111/all.13599
15. Varghese M, Lockey R. Aspirin-exacerbated asthma // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2008. Vol. 4, N 2. P. 75–83. doi: 10.1186/1710-1492-4-2-75
16. McGarry G, Melia L. Nasal polyps: An update // *Br J Hosp Med (Lond)*. 2009. Vol. 70, N 9. P. 500–504. doi: 10.12968/hmed.2009.70.9.43865
17. Dávila I, Rondón C, Navarro A, et al. Aeroallergen sensitization influences quality of life and comorbidities in patients with nasal polyposis // *Am J Rhinol Allergy*. 2012. Vol. 26, N 5. P. 126–131. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3792
18. De Cock J, Zanca F, Canning J, et al. A comparative study for image quality and radiation dose of a cone beam computed tomography scanner and a multislice computed tomography scanner for paranasal sinus imaging // *Eur Radiol*. 2015. Vol. 25, N 7. P. 1891–1900. doi: 10.1007/s00330-015-3593-7
19. Lawrence M, Palacios-Kibler T, Workman L, et al. Low serum IgE is a sensitive and specific marker for common variable immunodeficiency (CVID) // *J Clin Immunol*. 2018. Vol. 38, N 3. P. 225–233. doi: 10.1007/s10875-018-0476-0
20. Niu X, Wu Z, Xiao X, et al. The relationship between adenoid hypertrophy and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97, N 41. P. e12540. doi: 10.1097/MD.00000000000012540
21. Мачарадзе Д.Ш., Сидоренко И.В. Распространенность непереносимости аспирина и аспириновой астмы у детей с бронхиальной астмой // *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 2002. № 6. С. 3.

REFERENCES

1. Villwock J, Kuppersmith R. Diagnostic algorithm for evaluating nasal airway obstruction. *Otolaryngol Clin N Am*. 2018;51(5):867–872. doi: 10.1016/j.otc.2018.05.002
2. Brietzke S, Shin J, Choi S, et al. Clinical consensus statement: Pediatric chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 151(4):542–553. doi: 10.1177/0194599814549302
3. Poachanukoon O, Nanthapaisal S, Chaumrattanakul U. Pediatric acute and chronic rhinosinusitis: Comparison of clinical characteristics and outcome of treatment. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2012;30(2):146–151.
4. Leo G, Triulzi F, Incorvaia C. Diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;(Suppl 22):20–26. doi: 10.1111/j.1399-3038.2012.01320

5. Magit A. Pediatric rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin N Am*. 2014;47(5):733–746. doi: 10.1016/j.otc.2014.06.003
6. Fokkens W, Lund V, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*. 2020; 58(Suppl S29):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.401
7. Heath J, Hartzell L, Putt C, Kennedy J. Chronic rhinosinusitis in children: Pathophysiology, evaluation, and medical management. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(7):37. doi: 10.1007/s11882-018-0792-8
8. Akdis C, Bachert C, Cingi C, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: A PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(6):1479–1490. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.036
9. Chandra R, Lin D, Tan B, et al. Chronic rhinosinusitis in the setting of other chronic inflammatory diseases. *Am J Otolaryngol*. 2011;32(5):388–391. doi: 10.1016/j.amjoto.2010.07.013
10. McCormick J, Thompson H, Cho D, et al. Phenotypes in chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(7):20. doi: 10.1007/s11882-020-00916-6
11. Poddighe D, Brambilla I, Licari A, Marseglia G. Pediatric rhinosinusitis and asthma. *Respir Med*. 2018;(141):94–99. doi: 10.1016/j.rmed.2018.06.016
12. Karakaya G, Celebioglu E, Kalyoncu AF. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in adults and the factors associated with asthma. *Respir Med*. 2013;107(7):967–974. doi: 10.1016/j.rmed.2013.03.014
13. Di Cicco M, Bizzoco F, Morelli E, et al. Nasal polyps in children: The early origins of a challenging adulthood condition. *Children (Basel)*. 2021;8(11):997. doi: 10.3390/children8110997
14. Kowalski M, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-exacerbated respiratory disease (N-ERD): A EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(1):28–39. doi: 10.1111/all.13599
15. Varghese M, Lockett R. Aspirin-exacerbated asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2008;4(2):75–83. doi: 10.1186/1710-1492-4-2-75
16. McGarry G, Melia L. Nasal polyps: An update. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2009;70(9):500–504. doi: 10.12968/hmed.2009.70.9.43865
17. Dávila I, Rondón C, Navarro A, et al. Aeroallergen sensitization influences quality of life and comorbidities in patients with nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(5):126–131. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3792
18. De Cock J, Zanca F, Canning J, et al. A comparative study for image quality and radiation dose of a cone beam computed tomography scanner and a multislice computed tomography scanner for paranasal sinus imaging. *Eur Radiol*. 2015;25(7):1891–900. doi: 10.1007/s00330-015-3593-7
19. Lawrence M, Palacios-Kibler T, Workman L, et al. Low serum IgE is a sensitive and specific marker for common variable immunodeficiency (CVID) // *J Clin Immunol*. 2018;38(3):225–233. doi: 10.1007/s10875-018-0476-0
20. Niu X, Wu Z, Xiao X, et al. The relationship between adenoid hypertrophy and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12540. doi: 10.1097/MD.00000000000012540
21. Macharadze DS, Sidorenko IV. The prevalence of intolerance to aspirin and aspirin asthma in children with bronchial asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2002;(6):3. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* **Мачарадзе Дали Шотаевна**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5999-7085>;
eLibrary SPIN: 2399-5783; e-mail: dalim_a@mail.ru

Попадюк Валентин Иванович;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>;
eLibrary SPIN: 6284-8040; e-mail: popadyuk-vi@rudn.ru

AUTHORS' INFO

* **Dali Sh. Macharadze**, MD, Dr. Sci. (Med), Professor;
address: 6 Miklukho-Maklaya street, 117198 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5999-7085>;
eLibrary SPIN: 2399-5783; e-mail: dalim_a@mail.ru

Valentin I. Popadiuk;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>;
eLibrary SPIN: 6284-8040; e-mail: popadyuk-vi@rudn.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author