



А.Д. Ало  
1909–1997

Издательство  
ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»

Учредители

Российская Ассоциация  
Аллергологов и Клинических  
Иммунологов

ФГБУ «ГНЦ Институт  
иммунологии» ФМБА России

«Российский  
Аллергологический Журнал»

зарегистрирован  
в Министерстве  
Российской Федерации  
по делам печати,  
телерадиовещания и средств  
массовых коммуникаций

Регистрационный номер  
ПИ № ФС77-42773 от 26.11.2010

Все материалы издания подлежат  
обязательному рецензированию  
ведущими российскими специалистами

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов

Все права защищены. Использование  
материалов без письменного согласия  
редакции запрещено

Генеральный директор  
Екатерина Родникова

Руководитель редакционного отдела  
Александр Феденко

Литературный редактор  
Мария Козлова

Худож.-технич. редактор  
Лидия Вязьмина

Веб-дизайнер и веб-информация  
Виталий Феоктистов  
webmaster@allergy-journal.ru  
sale@allergy-journal.ru

Отдел реализации и подписки  
Ольга Пентюхова

Отдел рекламы:  
Тел. +7 (977) 469-24-40  
Эл. почта: farmarus@com2com.ru

Отдел реализации и подписки:  
Тел. +7 (977) 469-24-40  
Эл. почта: farmarus@com2com.ru

Адрес редакции:  
117246, Москва, Научный проезд,  
д. 8, стр. 7, 3-й этаж, помещ. 6  
Эл. почта: pharmpg@com2com.ru

Сайт: www.rusalljournal.ru  
Эл. почта: info@rusalljournal.ru

Сдано в набор 09.01.2019  
Подписано в печать 18.03.2019  
Формат 60×90<sup>1/8</sup>.  
Печать офсетная. Печ. л. 12,0  
Тираж 5000 экз.  
Цена свободная

Подписка на 2019 г.  
Подписной индекс 13156  
Объединенный каталог  
«Пресса России»

Отпечатано в типографии  
ООО «КОНТРАСТ»  
108817, г. Москва, ул. Омская, д. 19,  
пом. 260, ком. 8

# РОССИЙСКИЙ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ АЛЛЕРГОЛОГОВ И КЛИНИЧЕСКИХ  
ИММУНОЛОГОВ (РААКИ)

РЕКОМЕНДОВАН МИНИСТЕРСТВОМ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ ОСНОВНЫХ НАУЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ  
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА И КАНДИДАТА НАУК

Основан в 2004 г.

2019 Том 16 № 1

Периодичность 4 номера в год

Председатель редакционного совета академик РАН Р.М. Хаитов

Главный редактор профессор Н.И. Ильина

Заместитель главного редактора профессор Е.С. Феденко

Научные редакторы профессор, член-корреспондент РАН И.С. Гушин,  
профессор О.М. Курбачёва

Ответственный секретарь Е.Ф. Глушкова

## Редколлегия

А.В. Аверьянов, *д.м.н., проф., Москва, Россия*  
Н.Г. Астафьева, *д.м.н., проф., Саратов, Россия*  
Т.Э. Боровик, *д.м.н., проф., Москва, Россия*  
Г.О. Гудима, *д.б.н., Москва, Россия*  
И.С. Гушин, *д.м.н., проф., член-корреспондент РАН,*  
*Москва, Россия*

А.В. Емельянов, *д.м.н., проф., СПб., Россия*  
А.В. Жестков, *д.м.н., проф., Самара, Россия*  
Н.И. Ильина, *д.м.н., проф., Москва, Россия*  
О.М. Курбачёва, *д.м.н., проф., Москва, Россия*  
Т.В. Латышева, *д.м.н., проф., Москва, Россия*  
А.С. Лопатин, *д.м.н., проф., Москва, Россия*  
Л.В. Луус, *д.м.н., проф., Москва, Россия*  
Н.М. Ненашева, *д.м.н., проф., Москва, Россия*  
А.Н. Пампура, *д.м.н., Москва, Россия*  
Б.В. Пинегин, *д.м.н., проф., Москва, Россия*

Е.В. Просекова, *д.м.н., проф., Владивосток, Россия*  
О.Ю. Реброва, *д.м.н., Москва, Россия*  
В.А. Ревякина, *д.м.н., проф., Москва, Россия*  
В.М. Свистушкин, *д.м.н., проф., Москва, Россия*  
О.В. Скороходкина, *д.м.н., проф., Казань, Россия*  
Г.И. Смирнова, *д.м.н., проф., Москва, Россия*  
Р.М. Файзуллина, *д.м.н., проф., Уфа, Россия*  
Е.С. Феденко, *д.м.н., проф., Москва, Россия*  
Г.Б. Федосеев, *д.м.н., проф., член-корреспондент РАН,*  
*СПб., Россия*  
Т.Г. Федоскова, *д.м.н., проф., Москва, Россия*  
М.Р. Хаитов, *д.м.н., проф., член-корреспондент РАН,*  
*Москва, Россия*

I. Agache, *проф., Брашов, Румыния*  
A. Muraro, *проф., Падуя, Италия*  
R. Valenta, *проф., Вена, Австрия*

## Редакционный совет

Е.К. Бельтюков, *д.м.н., проф., Екатеринбург, Россия*  
И.В. Данилычева, *к.м.н., Москва, Россия*  
О.Г. Елисютина, *к.м.н., Москва, Россия*  
И.Н. Захарова, *д.м.н., проф., Москва, Россия*  
О.В. Калюжин, *д.м.н., проф., Москва, Россия*  
И.А. Кофиади, *д.м.н., проф. РАН, Москва, Россия*  
А.В. Кудрявцева, *д.м.н., проф., Москва, Россия*  
Е.А. Латышева, *к.м.н., Москва, Россия*  
Р.Я. Мешкова, *д.м.н., проф., Смоленск, Россия*

К.С. Павлова, *к.м.н., Москва, Россия*  
С.А. Польшнер, *д.м.н., Москва, Россия*  
А.В. Соболев, *д.м.н., проф., СПб., Россия*  
Л.П. Сизякина, *д.м.н., проф., Ростов-на-Дону,*  
*Россия*  
Р.С. Фассахов, *д.м.н., проф., Казань, Россия*  
С.В. Царев, *д.м.н., Москва, Россия*  
Н.В. Шартанова, *д.м.н., Москва, Россия*

Журнал участвует в рейтингах ведущих поисковых систем в разделах «Здравоохранение», «Медицина», «Наука», включен в Реферативный журнал, базы данных ВИНИТИ, Центральной научной медицинской библиотеки, других электронных библиотек и перечень научных и научно-технических изданий, рекомендованных для публикации результатов диссертационных исследований

Russian Journal of Allergy  
Journal Founders

Russian Association  
of Allergologists and Clinical  
Immunologists

National Research Center –  
Institute of Immunology Federal  
Medical-Biological Agency  
of Russia

Publishing House

Limited Liability Company  
«PHARMARUS PRINT MEDIA»

«Russian Journal of Allergy»  
was registered in Federal Service  
for Supervision in the Sphere  
of Telecom, Information  
Technologies and Mass  
Communications,  
registration number

ПИ № ФС7742773 from  
26.11.2010

«Russian Journal of Allergy»  
is a bimonthly peer-reviewed  
medical journal

Since 2004 the «Russian Journal  
of Allergy» publishes clinical and  
experimental research original articles,  
reviews, lectures, case reports, clinical  
recommendations, guidelines, news  
of pharmaceutical market on problems  
of allergology and clinical immunology,  
chronicles of major Russian  
and international congresses on allergy  
and clinical immunology.

The Journal is aimed to the most  
topical issues of allergology and  
clinical immunology: pathogenesis,  
diagnostics, clinical features, modern  
methods of treatment of the allergic  
and immune-mediated diseases, such  
as bronchial asthma, allergic rhinitis,  
atopic dermatitis, urticaria, angioedema,  
drug allergy, primary immunodeficiency  
syndromes etc.

The Journal is intended for scientists,  
allergologists, immunologists, ETN  
specialists, pulmonologists, general  
practitioners, family physicians,  
pediatricians and pharmacologists.

The Journal is indexed in RSCI  
(Russian Science Citation Index)  
[http://elibrary.ru/title\\_about.  
asp?id=10425](http://elibrary.ru/title_about.asp?id=10425)

#### Editorial ethics of the journal

Editorial policy is based on the traditional  
ethical principles of the Russian  
scientific periodicals and is adapted  
to the ethical standards of editors and  
publishers, enshrined in the Code of  
Conduct and Best Practice Guidelines  
for Journal Editors of the Magazine  
and the Code of Conduct for Journal  
Publishers, developed by the Committee  
on Publication Ethics (COPE). In the  
process of publishing editorial Board  
of the journal is guided by international  
rules of copyright protection, norms  
of the current legislation of the Russian  
Federation, international standards  
of publishing. The editorial Board  
recommends the authors to follow  
the following rules.

Format A4

Volume 96 pages

#### Editorial office address:

8, building 7, office 6,  
Nauchniy proezd Moscow, Russia  
[www.rusalljournal.ru](http://www.rusalljournal.ru)  
e-mail: [info@rusalljournal.ru](mailto:info@rusalljournal.ru)

# RUSSIAN JOURNAL OF ALLERGY

RUSSIAN ASSOCIATION OF ALLERGOLOGISTS AND CLINICAL IMMUNOLOGISTS (RAACI)  
SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

RECOMMENDED BY HIGHER ATTESTATION COMMISSION OF MINISTRY  
OF EDUCATION AND SCIENCE OF RUSSIAN FEDERATION FOR PUBLICATION  
OF SCIENTIFIC RESULTS OF PH.D AND DOCTORAL THESISES

Founded in 2004

2019 Volume 16 № 1

Periodicity – 4 times per year

Chairman of editorial board  
Academician of Russian Academy of Sciences **R.M. Khaitov**

Editor-in-chief Professor **N.I. Ilina**

Vice-editor-in-chief Professor **E.S. Fedenko**

Scientific editors

Professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences **I.S. Gushchin**,

Professor **O.M. Kurbacheva**

Managing secretary **E.F. Glushkova**

#### Editorial board

<i>professor A.V. Averianov, Moscow, Russian Federation</i>	<i>professor B.V. Pinegin, Moscow, Russian Federation</i>
<i>professor N.G. Astafieva, Saratov, Russian Federation</i>	<i>professor E.V. Prosekova, Vladivostok, Russian Federation</i>
<i>professor T.Ae. Borovick, Moscow, Russian Federation</i>	<i>Ph.D O.Yu. Rebrova, Moscow, Russian Federation</i>
<i>Ph.D G.O. Goudima, Moscow, Russian Federation</i>	<i>professor V.A. Reviakina, Moscow, Russian Federation</i>
<i>professor, corresponding member of the RAS I.S. Gushchin, Moscow, Russian Federation</i>	<i>professor V.M. Svistushkin, Moscow, Russian Federation</i>
<i>professor A.V. Emelianov, St.-Petersburg, Russian Federation</i>	<i>professor O.V. Skorokhodkina, Kazan, Russian Federation</i>
<i>professor, A.V. Jestkov, Samara, Russian Federation</i>	<i>professor G.I. Smirnova, Moscow, Russian Federation</i>
<i>professor N.I. Ilina, Moscow, Russian Federation</i>	<i>professor R.M. Faizullina, Ufa, Russian Federation</i>
<i>professor O.M. Kurbacheva, Moscow, Russian Federation</i>	<i>professor E.S. Fedenko, Moscow, Russian Federation</i>
<i>professor T.V. Latisheva, Moscow, Russian Federation</i>	<i>professor, corresponding member of the RAS G.B. Fedoseev, St.-Petersburg, Russian Federation</i>
<i>professor A.S. Lopatin, Moscow, Russian Federation</i>	<i>PhD T.G. Fedoskova, Moscow, Russian Federation</i>
<i>professor L.V. Luss, Moscow, Russian Federation</i>	<i>professor, corresponding member of the RAS M.R. Khaitov, Moscow, Russian Federation</i>
<i>professor N.M. Nenasheva, Moscow, Russian Federation</i>	<i>I. Agache, professor, Brasov, Romania</i>
<i>Ph.D A.N. Pampura, Moscow, Russian Federation</i>	<i>A. Muraro, professor, Padova, Italy</i>
	<i>R. Valenta, professor, Vienna, Austria</i>

#### Editorial Council

<i>E.K. Beltiukov, Ekaterinburg, Russian Federation</i>	<i>R.Ja. Meshkova, Smolensk, Russian Federation</i>
<i>I.V. Danilicheva, Moscow, Russian Federation</i>	<i>K.S. Pavlova, Moscow, Russian Federation</i>
<i>O.G. Elisiutina, Moscow, Russian Federation</i>	<i>S.A. Polner, Moscow, Russian Federation</i>
<i>I.N. Zakharova, Moscow, Russian Federation</i>	<i>A.V. Sobolev, St.-Petersburg, Russian Federation</i>
<i>O.V. Kalyuzhin, Moscow, Russian Federation</i>	<i>L.P. Siziakina, Rostov-on-Don, Russian Federation</i>
<i>I.A. Kofiadi, Moscow, Russian Federation</i>	<i>R.S. Fassakhov, Kazan, Russian Federation</i>
<i>A.V. Kudryavtseva, Moscow, Russian Federation</i>	<i>S.V. Tzariev, Moscow, Russian Federation</i>
<i>E.A. Latisheva, Moscow, Russian Federation</i>	<i>N.V. Shartanova, Moscow, Russian Federation</i>

# Содержание

• Редакционная статья .....	5
Академик Рахим Мусаевич Хаитов .....	7
• <b>Обзоры</b>	
<i>Ильина Н.И.</i> К вопросу выбора иммунобиологической терапии бронхиальной астмы .....	9
<i>Павлова К.С., Мдинарадзе Д.С., Кофиади И.А., Курбачёва О.М.</i> Роль генетических полиморфизмов $\beta_2$ -адренорецептора в фармакологическом ответе на терапию бронхиальной астмы.....	13
<i>Мачарадзе Д.Ш.</i> Некоторые особенности распространенности респираторной аллергии на юге России.....	23
• <b>Лекции</b>	
<i>Пампура А.Н., Варламов Е.Е.</i> Клиническое значение пищевых аллергенов животного происхождения .....	29
• <b>Оригинальные статьи</b>	
<i>Манжос М.В., Хабибулина Л.Р., Власова Н.В., Кавеленова Л.М., Мазоха К.С., Жукова Н.Н., Асеева Е.В. Козлова О.С., Моисеева Т.В.</i> Пятилетний мониторинг воздушной среды г. Самары .....	36
<i>Гервасиева В.Б., Конищева А.Ю., Самойликов П.В., Магаршак О.О., Мазурина С.А., Сверановская В.В.</i> IgE- и IgG4-аутоантитела у больных бронхиальной астмой .....	45
<i>Витчук А.В., Ковригина Н.В., Аксенова С.А., Слабкая Е.В., Волкова Е.В., Битюцкая В.В., Мешкова Р.Я.</i> Влияние гиповитаминоза D на активность хронической спонтанной крапивницы .....	53
<i>Мигачёва Н.Б.</i> Роль кожного микробиоценоза в дисфункции эпидермального барьера и развитии atopического дерматита у детей раннего возраста из группы риска.....	59
• <b>Новости рынка фармацевтических препаратов и медицинской техники</b>	
<i>Львов А.Н.</i> Актуальные аспекты применения пимекролимуса в клинической практике .....	65
<i>Княжеская Н.П., Белевский А.С., Сафошкина Е.В.</i> Анти-IgE терапия тяжелой atopической бронхиальной астмы .....	71
<i>Сидорович О.И.</i> Эффективность и безопасность терапии антигистаминными препаратами у детей школьного возраста.....	79
<i>Назарова Е.В.</i> Новые возможности комбинированной терапии аллергического ринита в условиях реальной клинической практики .....	85
• <b>Хроника научной жизни</b>	
Конгрессы, конференции, форумы .....	90
Бабахин Александр Александрович (20.08.1946 – 24.01.2019) .....	93
Алексеев Леонид Петрович (04.06.1939 – 29.01.2019) .....	94
• <b>Для авторов</b>	
Требования к оформлению рукописей см. на сайте журнала <a href="http://www.rusalljournal.ru">www.rusalljournal.ru</a>	

## Внимание подписчиков!

Оформить подписку на «Российский Аллергологический Журнал» Вы можете на почте в объединенном каталоге «ПРЕССА РОССИИ», индекс 13156, а также через ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН <https://www.akc.ru>. Подписка на 2019 г. открыта.

Издательство деньги за подписку не возвращает!

# Contents

---

• <b>Editorial</b> .....	5
Academician Rakhim Musaevich Khaitov .....	7
• <b>Reviews</b>	
<i>Ilina N.I.</i> An issue of selecting of immunobiological therapy of bronchial asthma .....	9
<i>Pavlova K.S., Mdinardze D.S., Kofiadi I.A., Kurbacheva O.M.</i> The role of $\beta_2$ -adrenergic receptor gene polymorphisms in the pharmacological response to bronchial asthma therapy .....	13
<i>Macharadze D.Sh.</i> Some features of the prevalence of respiratory allergy in southern Russia .....	23
• <b>Lectures</b>	
<i>Pampura A.N., Varlamov E.E.</i> The clinical significance of food animal allergens .....	29
• <b>Original Articles</b>	
<i>Manzhos M.V., Khabibulina L.R., Vlasova N.V., Kavelenova L.M., Mazokha K.S., Zhukova N.N., Aseeva E.V., Kozlova O.S., Moiseeva T.V.</i> The five year monitoring of the air environment in Samara .....	36
<i>Gervazieva V.B., Konishcheva A.Yu., Samoilkov P.V., Magarshak O.O., Mazurina S.A., Sveranovskaya V.V.</i> IgE and IgG4-autoantibodies in patients with bronchial asthma .....	45
<i>Vitchuk A.V., Kovrigina N.V., Aksenova S.A., Slabkaya E.V., Volkova E.V., Bityutskaya V.V.<sup>2</sup>, Meshkova R.Ya.</i> Effect of hypovitaminosis D on the activity of chronic spontaneous urticaria .....	53
<i>Migacheva N.B.</i> Role of skin microbiome in epidermal barrier dysfunction and development of atopic dermatitis in high risk infants .....	59
• <b>News of Pharmaceutical Market and Medical Technologies</b>	
<i>Lvov A.N.</i> Current aspects of pimecrolimus application in clinical practice .....	65
<i>Knyazheskaya N.P., Belevskiy A.S., Safoshkina E.V.</i> Anti-IgE therapy for severe atopic asthma .....	71
<i>Sidorovich O.I.</i> The efficacy and safety of antihistamine therapy in school-age children .....	79
<i>Nazarova E.V.</i> New opportunities for the combined therapy of allergic rhinitis in real clinical practice .....	85
• <b>Chronicles</b>	
Congresses, conferences .....	90
Babakhin Alexandr Aleksandrovich (20.08.1946 – 24.01.2019) .....	93
Alekseev Leonid Petrovich (04.06.1939 – 29.01.2019) .....	94



*Дорогие читатели!*

Редакция журнала и президиум РААКИ поздравляют Вас с наступлением 2019 года. Этот год начался с двух важных для нас событий.

Во-первых, РААКИ отпраздновала свое 35-летие. С Вашей помощью за это время нами проделана огромная работа, но многое еще предстоит сделать. Вместе с Вами мы поддерживаем образование в сфере аллергологии и клинической иммунологии на уровне мировых стандартов, представляя новейшие научные данные на мероприятиях, проводимых РААКИ; мы создали серию клинических рекомендаций по основным нозологиям, актуальным для практикующих врачей; мы обновили сайт, он стал более наполненным и интересным, и это далеко не все. Число активных членов Ассоциации с каждым годом возрастает, и это означает, что мы на верном пути.

Взаимодействие экспертов РААКИ с Европейской Академией Аллергологии и Клинической Иммунологии (ЕААСИ) привело к новому этапу двустороннего сотрудничества. Напоминаем Вам, что в рамках новой программы, инициированной двумя профессиональными сообществами, с 2019 года члены РААКИ имеют возможность получить снижение ежегодного членского взноса ЕААСИ, льготные условия участия в фокус-митингах, проводимых ЕААСИ, полный доступ к информационному и media-ресурсам, а также подавать свою кандидатуру в фокус-группы ЕААСИ по клиническим и фундаментальным направлениям, участвовать в голосовании. Для активных молодых ученых есть возможность получения научных грантов.

Вторым, но не менее важным событием для Ассоциации стал юбилей ее основателя, идейного лидера и Учителя с большой буквы – академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Рахима Мусаевича Хаитова! Рахим Мусаевич является ученым мирового масштаба, отмеченным самыми престижными наградами, такими как премия Ленинского комсомола в области науки и техники (1973 г.), премия РАН им. И.И. Мечникова (1995 г.), Государственная премия РФ в области науки и техники (2001 г.), премия Правительства РФ в области науки и техники (1996, 2004 гг.), Государственная премия в области науки и технологий (2012 г.) и многие другие. В 2015 г. Р.М. Хаитов был награжден Почетной грамотой Президента Российской Федерации. Академик РАН Р.М. Хаитов награжден орденом Трудового Красного Знамени, орденом Почета, орденом «За заслуги перед Отечеством» III и IV степени, а также рядом отраслевых наград.

Вот уже много лет академик РАН Р.М. Хаитов, являясь лидером РААКИ и главным внештатным специалистом МЗ РФ по клинической иммунологии и аллергологии, поддерживает не только образование российских специалистов, но и качество медицинской помощи пациентам на высочайшем уровне.

От всей души поздравляем Вас с юбилеем, желаем здоровья, счастья и новых профессиональных достижений, дорогой Рахим Мусаевич!

Дорогие читатели, «Российский Аллергологический Журнал» ждет ваших новых интересных работ, позволяющих нам оставаться среди лидеров российских медицинских журналов, поддерживать высокий рейтинг и импакт-фактор. Мы по-прежнему будем сопровождать деятельность РААКИ, освещая все самое интересное, публикуя новейшие научные данные в области аллергологии и иммунологии.

Генеральный директор РААКИ  
д-р мед. наук, профессор



Н.И. Ильина

Генеральный секретарь РААКИ  
канд. мед. наук



Е.А. Латышева

## АКАДЕМИК РАХИМ МУСАЕВИЧ ХАИТОВ

**Х**айтов Рахим Мусаевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, научный руководитель ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, главный аллерголог-иммунолог Минздрава России, член бюро Отделения физиологии и фундаментальной медицины РАН.

Р.М. Хаитов родился в 1944 г. в г. Самарканде. В 1967 г. он с отличием окончил Самаркандский медицинский институт, в стенах которого начал научную деятельность еще будучи студентом 3-го курса. В 1968 г. защитил кандидатскую диссертацию, в 1972 г. –

докторскую, которую подготовил в г. Москве в Институте биофизики МЗ СССР. В 1974 г. в отделе иммунологии Института биофизики организовал и возглавил лабораторию генетического контроля иммунного ответа.

Р.М. Хаитов стоял у истоков создания первого в нашей стране Института иммунологии Минздрава СССР. Он перешел в этот институт вместе с коллективом руководимой им лаборатории. В 1983 г. Р.М. Хаитов был назначен заместителем директора Института иммунологии по научной работе. В 1988 г. он стал директором Института иммунологии, который возглавлял до 2015 г.

В 1980 г. Р.М. Хаитову было присвоено звание профессора. В 1991 г. он был избран членом-корреспондентом РАН, в 1997 г. – действительным членом РАН, в 2006 г. – действительным членом РАН.

Р.М. Хаитов – известный иммунолог, внес значительный вклад в развитие фундаментальных и прикладных аспектов иммунологии, иммуногенетики и биотехнологии. Он является автором и соавтором более 1000 научных работ, в том числе более 70 монографий, руководств и учебников по иммунологии, 49 авторских свидетельств и патентов Российской Федерации, 4 международных заявок, на которые получено 50 патентов в разных странах.

Область профессиональных интересов Р.М. Хаитова: биомедицинские проблемы фундаментальной и прикладной иммунологии, аллергологии и вакцинологии; иммуногенетика; вакцины и



лекарства нового поколения, в том числе молекулярные; создание и разработка новых методов диагностики, профилактики и лечения аллергий, опухолевых и инфекционных заболеваний, включая ВИЧ/СПИД, гепатиты, грипп и др.

Р.М. Хаитов с соавторами сформулировал, экспериментально обосновал и внедрил в практику принцип создания высокоэффективных иммуногенов путем конъюгирования антигенов с иммуномодулирующими полиионами, оказывающими прямое активирующее влияние на лимфоциты и фагоциты вследствие взаимодействия с клеточной

мембраной. Разработанная противогриппозная вакцина «Гриппол» является одной из лучших в мире, ею успешно вакцинированы миллионы людей. Впервые разработана кандидатная вакцина против ВИЧ/СПИД со «встроенным» в ее молекулу иммуномодулятором.

Р.М. Хаитов ведет большую научно-организационную работу. Он является членом рабочей группы по развитию спортивной медицины Совета при Президенте Российской Федерации по развитию физической культуры и спорта, членом Секции № 7 «Медицина и здравоохранение» Межведомственного совета по присуждению премий Правительства Российской Федерации в области науки и техники и членом этого Межведомственного совета. Р.М. Хаитов – председатель Экспертного совета РАН по иммунологии ОФН РАН и член Экспертного совета РАН, член секции № 1 КНТС Роскосмоса «Космическая биология и физиология», член Центральной аттестационной комиссии Минздрава России, член Научного совета Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине», член рабочей группы экспертов по вопросам иммунопрофилактики инфекционных болезней Минздрава России, член Научного совета Минздрава России, эксперт Российского научного фонда. Р.М. Хаитов – председатель совета по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальностям «Иммунология» и «Клиническая иммунология, аллергология». С 1988 г. по настоящее

время — главный редактор журнала «Иммунология», с 1997 г. — «Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика». Р.М. Хаитов является председателем редакционного совета «Российского Аллергологического Журнала», член редколлегий ряда отечественных и международных журналов: «Вестник Академии медицинских наук», «Медицина экстремальных ситуаций», «Аллергология и иммунология», «Иммунопатология, аллергология, инфектология», «Цитокины и воспаление», «Медицинская иммунология», «Инфекция и иммунитет», «Сахарный диабет» и др., член редколлегий информационных изданий по наукам о жизни ВИНТИ РАН. Ранее Р.М. Хаитов входил в состав редакционных коллегий журналов «AIDS», «Cellular & Molecular Immunology», «Self/Nonself».

Р.М. Хаитов возглавляет Российскую Ассоциацию Аллергологов и Клинических Иммунологов (РААКИ), является членом президиума Российского научного общества иммунологов (РНОИ), входит в состав Советов национальных обществ Европейской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии (ЕААСИ) и Всемирной аллергологической организации (WAO).

Р.М. Хаитов активно готовит научные и медицинские кадры. Им создана большая научная школа, под его руководством выполнены и защищены 69 кандидатских диссертаций, 40 его учеников стали докторами наук. С 2005 г. Р.М. Хаитов возглавляет кафедру клинической аллергологии и иммунологии МГМСУ.

Выполняя обязанности главного аллерголога-иммунолога Минздрава России, Р.М. Хаитов значительное внимание уделяет совершенствованию аллергологической и иммунологической службы. По его инициативе специальность «Аллергология

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

Научные достижения и активная научно-организационная деятельность Р.М. Хаитова были отмечены премиями и правительственными наградами. В 1973 г. ему была присуждена премия Ленинского комсомола в области науки и техники, в 1979 г. — премия им. А.А. Богомольца, в 1995 г. — премия РАН им. И.И. Мечникова. В 2001 г. Р.М. Хаитову была присуждена Государственная премия РФ в области науки и техники за работу «Конъюгированные полимер-субъединичные иммуногены и вакцины», в 1996 г. — премия Правительства РФ в области науки и техники «За разработку, внедрение в промышленное производство и клиническую практику нового типа иммунокорректирующих лекарственных препаратов пептидной природы: тактивина и миелопида», в 2004 г. — премия Правительства РФ в области науки и техники за учебник «Иммунология», в 2012 г. — Государственная премия в области науки и технологий «За выдающиеся достижения в научном и практическом развитии отечественной иммунологии». Р.М. Хаитов награжден почетной грамотой Президента Российской Федерации (2015 г.).

Академик РАН Р.М. Хаитов награжден орденом Трудового Красного Знамени, орденом Почета, орденом «За заслуги перед Отечеством» III и IV степени, а также рядом отраслевых и зарубежных наград.

*Редакционная коллегия и редакционный совет  
«Российского Аллергологического Журнала» сердечно поздравляют  
Рахима Мусаевича со славным юбилеем  
и желают ему крепкого здоровья и новых успехов!*

УДК 616.248

# К ВОПРОСУ ВЫБОРА ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Ильина Н.И.

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, таргетная терапия, моноклональные антитела, ИЛ-5, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб, мета-анализ, кохрановский обзор

В статье представлены результаты непрямого сравнения исследований эффективности анти-ИЛ-5-терапии при тяжелой эозинофильной астме на основании мета-анализа плацебо-контролируемых исследований и кохрановского обзора.

Таргетная терапия моноклональными антителами в настоящее время активно позиционируется для лечения тяжелой бронхиальной астмы (БА).

Наибольший практический опыт в лечении пациентов с аллергической БА накоплен при применении омализумаба (рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело, связывающее свободный IgE и препятствующее его взаимодействию с рецепторами тучных клеток, базофилов и других участников аллергического воспаления 1-го типа). Одним из ключевых цитокинов тяжелой БА является интерлейкин-5 (ИЛ-5), высвобождаемый Th2-клетками. ИЛ-5 привлекает эозинофилы в зону воспаления, активирует их и увеличивает их выживаемость.

Для лечения больных тяжелой эозинофильной астмой разработаны три биологических препарата, действие которых направлено на блокаду ИЛ-5. Меполизумаб [1] и реслизумаб [2] являются моноклональными антителами к ИЛ-5, тогда как бенрализумаб (в настоящее время не зарегистрированный в России) связывается с субъединицей рецептора к ИЛ-5.

В рандомизированных контролируемых исследованиях все три препарата статистически значимо снижали частоту обострений тяжелой эозинофильной БА в сравнении с плацебо [3–8].

Какой препарат выбрать, какова «ниша» каждого препарата в лечении тяжелой эозинофильной астмы? Данные вопросы являются весьма важными для клиницистов. Как правило, ответ на данные вопросы мы получаем в результате сравнительных клини-

ческих исследований, но прямого сравнительного исследования антагонистов ИЛ-5 не проводилось.

Особый интерес вызывают недавно опубликованные работы: мета-анализ плацебо-контролируемых исследований этих препаратов [9] и кохрановский обзор [10], которые подтвердили их общую эффективность при добавлении к стандартной терапии при тяжелой эозинофильной астме при недостаточном контроле заболевания.

В обоих обзорах подчеркивалось влияние на результат исходного содержания эозинофилов в периферической крови, однако это оценивалось в рамках отдельной подгруппы. Непрямого сравнения клинических исходов разных видов анти-ИЛ-5-терапии в зависимости от исходного уровня эозинофилов при подготовке обзоров не выполнялось. Тем не менее такое сравнение может иметь клиническое значение, поскольку уровень эозинофилов напрямую коррелирует с клиническими исходами для каждого из трех препаратов [5, 7, 11].

В сентябре 2018 г. в журнале *Journal of Allergy and Clinical Immunology* были опубликованы результаты непрямого сравнения антагонистов ИЛ-5, в котором участники исследований были сопоставлены по исходному уровню эозинофилов крови и уровню контроля БА согласно опроснику по контролю над астмой (ACQ, *Asthma Control Questionnaire*). В обзор вошло 10 публикаций, включавших данные 9 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у пациентов  $\geq 12$  лет [4, 6–8, 11–14] и 2 мета-анализов [15, 16].

Основным источником данных был недавний кохрановский обзор, включавший публикации до

*Адрес для корреспонденции*

Ильина Наталья Ивановна

115522 Москва, Каширское ш., д. 24

E-mail: instimmun@yandex.ru

Примечание. Меполизумаб и реслизумаб зарегистрированы в России для применения у больных тяжелой эозинофильной БА в возрасте 18 лет и старше.



марта 2017 г. [10]. Дополнительно авторы провели поиск материалов, опубликованных в период с марта 2017 по январь 2018 г. В обзор включались только популяции пациентов, получавших дозы препаратов, лицензированные для клинического применения (меполизумаб — 100 мг подкожно каждые 4 нед; реслизумаб — 3 мг/кг внутривенно каждые 4 нед; бенрализумаб — 30 мг подкожно каждые 4 нед с переходом на 1 раз в 8 нед после первых трех введений). Оценивались следующие исходы (конечные точки):

- Общая частота клинически значимых обострений БА, критериями которых считались госпитализация, визит в отделение неотложной помощи или терапия системными глюкокортикостероидами. Для больных, постоянно получавших пероральные глюкокортикостероиды, критерием обострения считалось увеличение их дозы в 2 и более раз.

- Частота обострений, потребовавших госпитализации или визита в отделение неотложной помощи.

- Изменение уровня контроля БА по опроснику АСQ (любая версия).

- Изменение от исходного значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФV_1$ ) до пробы с бронходилататором.

До проведения сравнительного анализа участники исследований были разделены на подгруппы в зависимости от исходного содержания эозинофилов в периферической крови. Пороговые значения основывались на критериях включения пациентов в исследования меполизумаба, реслизумаба и бенрализумаба ( $\geq 150$ ,  $\geq 300$  и  $\geq 400$  клеток на 1 мкл соответственно). Поскольку исследования реслизумаба и бенрализумаба включали больных с  $АСQ \geq 1,5$ , из исследований меполизумаба были выбраны только

индивидуальные данные пациентов, соответствовавших этому критерию.

Непрямое сравнение эффектов терапии выполнялось по методике *Bucher, 1997* [17, 18]. Эта методика предполагает оценку влияния каждого из препаратов на исходы относительно общего контроля, чаще всего плацебо (см. рисунок). С учетом того, что для каждого антагониста ИЛ-5 было выполнено несколько исследований, для расчета показателей, которые сравнивались по каждой из конечных точек, выполнялся мета-анализ с использованием модели фиксированных и рандомных эффектов [19]. Кроме того, проводилось ранжирование вариантов терапии по размеру эффекта для каждой конечной точки [20].

## Результаты

### 1. Частота обострений

Все препараты снижали частоту клинически значимых обострений тяжелой эозинофильной БА по сравнению с плацебо. Этот эффект не зависел от выбранного порогового значения уровня эозинофилов крови.

Сравнение меполизумаба и реслизумаба было возможным у пациентов с исходным уровнем эозинофилов крови  $\geq 400$  клеток/мкл (критерий включения в исследования реслизумаба). В этой подгруппе меполизумаб снижал частоту клинически значимых обострений на 45% в сравнении с реслизумабом ( $p < 0,007$ ; см. рисунок).

Сравнение меполизумаба и бенрализумаба проводилось во всех подгруппах. В сравнении с бенрализумабом меполизумаб снижал частоту клинически значимых обострений на 34–45% (все  $p < 0,05$ ; см. рисунок).

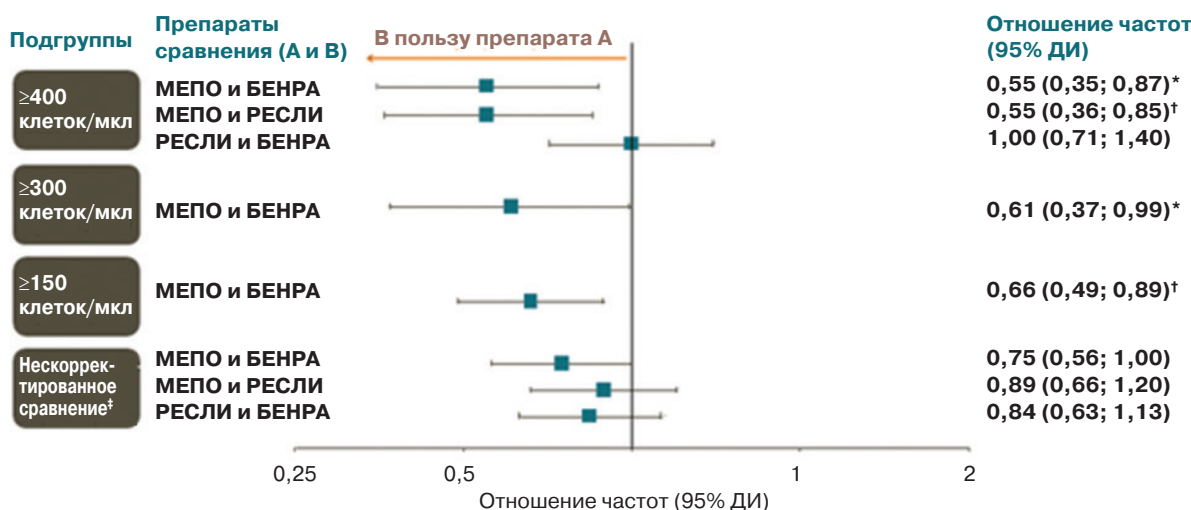


Рисунок. Непрямое сравнение антагонистов ИЛ-5 по влиянию на частоту клинически значимых обострений в зависимости от исходного уровня эозинофилов крови. Адаптировано из: *Busse W. et al. // Journal of Allergy and Clinical Immunology; 2018; Sep 8 [Epub ahead of print]*. \* $p < 0,05$ ; † $p < 0,01$ ; ‡ данные не скорректированы по исходному уровню эозинофилов крови, показателю АСQ и исходной частоте обострений. МЕПО — меполизумаб; РЕСЛИ — реслизумаб; БЕНРА — бенрализумаб; 95% ДИ — 95% доверительный интервал

Сравнение реслизумаба и бенрализумаба не показало статистически значимых различий.

В исследованиях бенрализумаба были получены данные для пациентов с пороговым уровнем эозинофилов крови  $\geq 450$  клеток/мкл. Эти данные были включены в подгруппу « $\geq 400$  клеток/мкл».

В сравнении с плацебо только меполизумаб и реслизумаб снижали частоту отдельно взятых обострений, сопровождавшихся визитом в отделение неотложной помощи или госпитализацией. Тем не менее статистически значимые различия между любыми двумя препаратами в любой анализируемой подгруппе отсутствовали.

В ходе присвоения ранга каждому из вариантов терапии в отношении влияния на частоту всех клинически значимых обострений самый высокий ранг получил меполизумаб, далее — реслизумаб, далее — бенрализумаб. Для обострений, сопровождающихся визитом в отделение неотложной помощи или госпитализацией, реслизумаб получил более высокий ранг, чем меполизумаб.

## 2. Контроль астмы по опроснику ACQ

Все виды терапии улучшали контроль БА по сравнению с плацебо вне зависимости от выбранного порогового значения уровня эозинофилов крови.

У пациентов с исходным содержанием эозинофилов  $\geq 400$  клеток/мкл меполизумаб снижал среднее значение суммы баллов опросника ACQ в большей степени, чем реслизумаб (различие средних значений [95% ДИ]:  $-0,39$  [ $-0,66$ ;  $-0,12$ ];  $p=0,004$ ) и бенрализумаб ( $-0,36$  [ $-0,66$ ;  $-0,05$ ];  $p=0,023$ ). Статистически значимых различий между терапией реслизумабом и бенрализумабом не отмечалось.

У пациентов с исходным содержанием эозинофилов  $\geq 150$  и  $\geq 300$  клеток/мкл было возможным только сравнение меполизумаба и бенрализумаба. В обеих группах меполизумаб оказал статистически значимо больший эффект (различие средних значений баллов опросника ACQ:  $-0,33$  [ $-0,54$ ;  $-0,11$ ];  $p=0,003$  и  $-0,4$  [ $-0,76$ ;  $-0,03$ ];  $p=0,035$  соответственно).

При ранжировании вариантов терапии в отношении влияния на контроль БА самый высокий ранг получил меполизумаб, на втором месте оказался бенрализумаб, на третьем — реслизумаб.

## 3. Функция легких

Все препараты в ходе терапии улучшали функцию легких по сравнению с плацебо. Различий между меполизумабом и бенрализумабом не отмечалось вне зависимости от исходного уровня эозинофилов крови. У пациентов с исходным содержанием эозинофилов  $\geq 400$  клеток/мкл терапия бенрализумабом приводила к большему увеличению ОФВ<sub>1</sub> от исходных значений, чем терапия реслизумабом (различие средних значений  $0,11$  л [ $0,01$ – $0,2$ ];  $p=0,025$ ). Это увеличение можно считать клинически значимым.

Для пациентов с исходным содержанием эозинофилов  $\geq 400$  клеток/мкл самый высокий ранг в отношении влияния на функцию легких имел бенрализумаб, за ним следовал меполизумаб, на последнем месте оказался реслизумаб.

В отсутствие прямых сравнительных исследований данные непрямых сравнений позволяют специалисту сделать выбор между разными вариантами терапии. Кроме того, методика непрямых сравнений позволяет сопоставить между собой не два, а большее количество препаратов и ранжировать их эффективность в отношении клинически значимых конечных точек. Следует отметить, что их доказательная база ниже, чем у прямых сравнительных рандомизированных контролируемых исследований. Неоднородность исследований, включенных в анализ, может стать источником систематической ошибки. Авторы настоящего исследования подчеркивают, что различия между эффектами разных антагонистов ИЛ-5 стало возможным выявить только при сопоставлении популяций по исходному уровню эозинофилов и контролю БА.

Возможным ограничением могла стать и разная продолжительность исследований — от 15 до 56 нед. Однако авторы определили, что в оцениваемых исследованиях различия между активной терапией и плацебо оставались стабильными примерно с 16-й недели лечения. При комбинировании исследований разной продолжительности их гетерогенность также была низкой. Таким образом, результаты настоящего анализа позволяют предположить, что терапия меполизумабом в большей степени снижает частоту обострений и улучшает контроль БА, чем терапия реслизумабом или бенрализумабом.

Источник: Busse W. et al. *Anti-IL5 treatments in severe asthma by blood eosinophil thresholds: indirect treatment comparison*//*Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 2018; Sep 8 [Epub ahead of print].

## Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

## Конфликт интересов

Автор заявляет, что она не имеет конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нукала. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=c9500b78-9cf6-45c9-8336-16ef5348b722&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c9500b78-9cf6-45c9-8336-16ef5348b722&t=) Дата обращения: 26.10.2018 [Instructions for the medical use of the drug Nukala. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=c9500b78-9cf6-45c9-8336-16ef5348b722&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c9500b78-9cf6-45c9-8336-16ef5348b722&t=). Date of the application 26.10.2018 (In Russ.)].
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Синкейпо. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=d2f201db-73ab-465c-afb8-3a04f78e1608&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d2f201db-73ab-465c-afb8-3a04f78e1608&t=). Дата обращения: 26.10.2018 [In-

- structions for the medical use of the drug Sinkero. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=d2f201db-73ab-465c-afb8-3a04f78e1608&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d2f201db-73ab-465c-afb8-3a04f78e1608&t=). Date of the application 26.10.2018 (In Russ.).
- Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med.* 2016;4:549-556.
  - Ortega HG. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371:1198-1207.
  - Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene N et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380:651-659.
  - Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3:355-366.
  - Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomized, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388:2115-2127.
  - FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388:2128-2141.
  - Cabon Y, Molinari N, Marin G, Vachier I, Gamez AS, Chanez P et al. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Clin Exp Allergy.* 2017;47:129-138.
  - Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD010834.
  - Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1125-1132.
  - Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5:390-400.
  - Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest.* 2016;150:789-798.
  - Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest.* 2016;150:799-810.
  - FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med.* 2018;6:51-64.
  - Brusselle G, Germinaro M, Weiss S, Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;43:39-45.
  - Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50:683-691.
  - Методические рекомендации по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. М., 2017 [Guidelines for conducting indirect comparisons of drugs. FSBI «TsEKKMP» of the Ministry of Health of Russia. M., 2017 (In Russ.)].
  - DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7:177-188.
  - Rucker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol.* 2015;15:58.

Статья поступила 15.01.2019 г., принята к печати 30.01.2019 г.  
Рекомендована к публикации О.М. Курбачёвой

#### Информационная страница

Ильина Наталья Ивановна, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА, главный врач, зам. директора по лечебной работе, доктор медицинских наук, профессор.

#### Дополнительные утверждения

Автор согласна на публикацию представленной работы.

Автор подтверждает, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

## AN ISSUE OF SELECTING OF IMMUNOBIOLOGICAL THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA

Irina N.I.

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115522, Russia

**Key words:** bronchial asthma, target therapy, monoclonal antibodies, IL-5, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, network meta-analysis, Cochrane review

The results of indirect treatment comparison of the efficacy of anti-IL-5 pathway therapies in severe eosinophilic asthma on the basis of network meta-analysis and Cochrane review are presented in the article.



УДК 616.248

# РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ $\beta_2$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРА В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМ ОТВЕТЕ НА ТЕРАПИЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Павлова К.С., Мдинарадзе Д.С., Кофиади И.А., Курбачёва О.М.

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 24

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, базисная терапия, контроль астмы, полиморфизм генов,  $\beta_2$ -адренорецепторы, ADRB2, Arg16, Gly16, бронхолитические средства, короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты, КДБА, длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты, ДДБА, короткодействующие антихолинергические препараты, КДАХП, длительно действующие антихолинергические препараты, ДДАХП, тиотропия бромид

Статья представляет собой реферативно-аналитический обзор исследований, посвященных изучению полиморфизмов генов  $\beta_2$ -адренорецептора (ADRB2) и их ассоциаций со степенью тяжести бронхиальной астмы (БА) и ответа на стандартную фармакотерапию. Результаты анализа продемонстрировали высокую неоднородность полученных данных, что усугубляется различным целями, задачами и дизайном этих исследований. Учитывая то, что полиморфизм гена ADRB2 влияет на экспрессию данного рецептора, можно было бы предположить, что такие пациенты с БА будут демонстрировать низкий ответ на короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты (КДБА) и длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА), а в качестве бронхолитической терапии для них предпочтительны коротко- и длительно действующие холинергические средства. По изученным нами публикациям невозможно сделать однозначного вывода о связи полиморфизмов генов ADRB2 и ответа на КДБА и ДДБА. Данные, демонстрирующие распространенность гомозиготных аллелей и изучаемых ассоциаций среди представителей различных популяций, противоречивы. Достижение контроля над симптомами является основной целью терапии БА, в то же время, несмотря на наличие современных эффективных фармакологических средств, для ограниченного контингента среди пациентов с БА это не представляется возможным. Данные аспекты обуславливают необходимость изучения молекулярно-генетических механизмов патогенеза БА с целью улучшения диагностики и индивидуального подхода к выбору фармакотерапии для пациентов с плохим контролем БА.

**Б**ронхиальная астма (БА) — гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и возникают вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [1].

Диагностически значимым критерием БА является обратимость бронхиальной обструкции, определяемая при спирометрии, при увеличении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) на 12% и/или 400 мл в сравнении с исходными показателями после ингаляции  $\beta_2$ -агониста

(200 мкг салбутамола) [1]. При этом в предыдущих клинических руководствах рассматривалась возможность использования других бронходилатационных средств — антихолинергических (ипратропия бромид), в таком случае прирост  $ОФВ_1$  оценивается через 30–45 мин после ингаляции [2, 3]. Нередко в клинической практике в качестве «препарата скорой помощи» для купирования приступов удушья пациенты отдают предпочтение короткодействующим антихолинергическим препаратам (КДАХП), мотивируя большей эффективностью этих препаратов в сравнении с короткодействующими  $\beta_2$ -агонистами (КДБА). Можно предположить, что в основе клинического ответа на бронхолитическую терапию лежат молекулярно-генетические отличия.

Основной группой фармакологических средств для базисной терапии БА с целью достижения и поддержания контроля заболевания являются комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов

*Адрес для корреспонденции*

Павлова Ксения Сергеевна

E-mail: ksenimedical@gmail.com

(ИГКС) и длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА), продемонстрировавшие в клинических исследованиях высокую эффективность и безопасность [1, 4]. В то же время для пациентов с тяжелой и среднетяжелой БА отмечается переменный ответ на стандартную терапию, что в некоторых случаях не позволяет достичь полного контроля БА.

### Патогенез БА

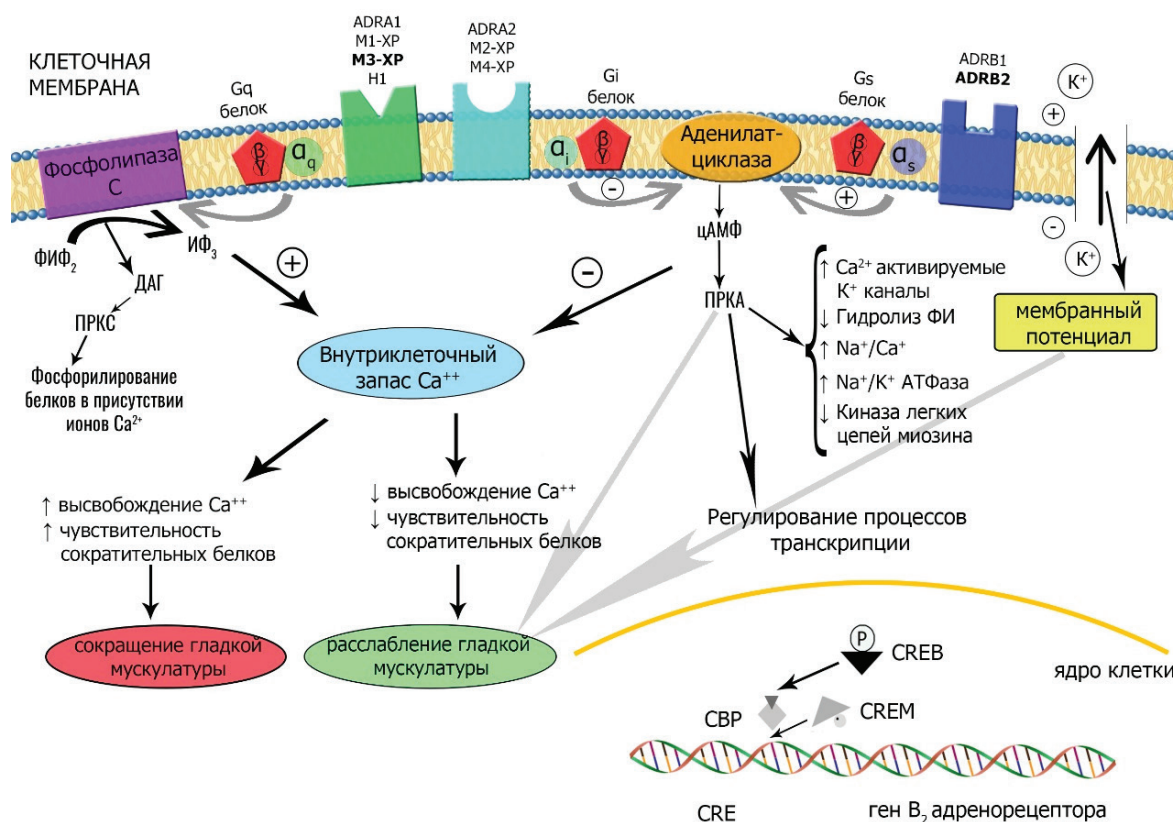
В основе патогенеза БА лежит неспецифическое повышение реактивности бронхов (гиперреактивность бронхов), являющееся прямым следствием воспалительного процесса в бронхиальной стенке. Гиперреактивность бронхов – это свойство дыхательных путей отвечать бронхоспастической реакцией на разнообразные специфические (аллергические) и неспецифические (холодный, влажный воздух, резкие запахи, физическая нагрузка, смех и др.) стимулы. Чем выше реактивность бронхов, тем тяжелее протекает заболевание. Но при этом доминирующие механизмы пока не определены [5].

Регуляция тонуса бронхиальной мускулатуры находится под контролем парасимпатической и

симпатической нервной системы. Стимуляция парасимпатического отдела приводит к повышению тонуса бронхиальной мускулатуры, стимулирует секрецию слизистых желез дыхательных путей. Эти реакции опосредуются выделением ацетилхолина в окончаниях постганглионарных нервных волокон и влиянием на М-холинорецепторы [6].

Ацетилхолиновый мускариновый рецептор (М-холинорецептор, М-ХР), так же как и  $\beta_2$ -адренергический рецептор (ADRB2), относится к классу серпентинных рецепторов (*G-protein-coupled receptors*, GPCR, рецепторы, сопряженные с G-белком), осуществляющих передачу сигнала через гетеротримерные G-белки.

Сигнальные G-белки (белки, связывающие гуанозиновые нуклеотиды, гуанозинтрифосфат-связывающие белки) являются универсальными посредниками и осуществляют трансдукцию сигнала от мембранных рецепторов к эффекторным ферментам и ионным каналам (см. рисунок). Каждый из этих белков состоит из трех отдельных субъединиц, обозначаемых  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  в порядке снижения молекулярной массы;  $\alpha$ -субъединица тримера



**Рисунок.** Реализация фармакологического ответа агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов и М-холинорецепторов. ADRA1 –  $\alpha_1$ -адренорецептор; ADRA2 –  $\alpha_2$ -адренорецептор; ADRB1 –  $\beta_1$ -адренорецептор; ADRB2 –  $\beta_2$ -адренорецептор; M<sub>1</sub>-ХР, M<sub>2</sub>-ХР, M<sub>3</sub>-ХР, M<sub>4</sub>-ХР – М-холинорецепторы 1-, 2-, 3-, 4-го типа; Н<sub>1</sub> – гистаминовый рецептор 1-го типа; G-белки s, i, q – сигнальные белки, связывающие гуанозиновые нуклеотиды;  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -субъединицы G-белка; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; ПРКА – протеинкиназа А; ПРКС – протеинкиназа С; ФИФ<sub>2</sub> – фосфатидилинозитолдифосфат; ДАГ – диацилглицерол; ИФ<sub>3</sub> – инозитолтрифосфат; ФИ – фосфатидилинозитол; CRE – cAMP response element, цАМФ-чувствительный элемент; CREB – cAMP response element binding protein, транскрипционный фактор, ДНК-связывающий белок; СВР – CREB-binding protein, CREB-связывающий белок; CREM – cAMP response element modulator, модулятор, ответный элемент цАМФ



связывает гуаниннуклеотиды и является главным посредником влияния G-белков на их эффектор. Основной функцией  $\beta$ - и  $\gamma$ -субъединиц тримера является поддержка взаимодействия  $\alpha$ -субъединицы с плазматической мембраной и рецепторами. Сигнальные G-белки взаимодействуют с цитозольными (внутриклеточными) участками полипептидной цепи; активизируют и запускают в клетке-мишени каскад биохимических реакций, изменяющих ее функциональную активность, то есть инициируют первичный фармакологический ответ [7].

Функциональные различия между членами семейства G-белков первично определяются отличиями в  $\alpha$ -субъединицах: Gs – стимулируют аденилатциклазу, Gi – ингибируют аденилатциклазу, Gq – активируют фосфолипазу C.

Стимуляция ADRB2 (КДБА/ДДБА) сопровождается его связыванием с  $\alpha_s$ -субъединицей Gs-протеина (см. рисунок). Образование этого комплекса приводит к активации аденилатциклазы, катализирующей синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Последний повышает активность протеинкиназы А (ПКА), которая фосфорилирует внутриклеточные белки. Это приводит к торможению киназы легких цепей миозина, снижению внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  за счет уменьшения гидролиза фосфотидилинозитола (ФИ) и стимуляции  $Ca^{2+}/Na^+$ -обмена, а также активации  $K^+$ -каналов большой проводимости (максиканалов) и как результат – к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов [8, 9]. Активированная ПКА проникает в ядро и фосфорилирует ДНК-связывающий белок (CRE binding protein – CREB). CREB связан с цАМФ-чувствительным элементом (cAMP response element – CRE). Взаимодействие CREB и CRE происходит через специальный белок (CREB-binding protein – CBP) и регулируется другим фактором транскрипции (CRE modulator – CREM). Этот фактор транскрипции, вероятно, ответственен за плотность ADRB2 на мембранах различных клеток. Кратковременное воздействие  $\beta_2$ -агонистов может транзиторно повышать экспрессию генов и увеличивать синтез рецепторных белков. Продолжительное влияние этих средств способно приводить к уменьшению количества ADRB2 на клеточных мембранах (down-регуляция рецепторных молекул) [9].

ADRB2 присутствуют в гладкомышечных, эпителиальных и железистых клетках дыхательных путей, а также представлены на лимфоцитах, макрофагах и других клетках. Активация ADRB2 вызывает бронходилатирующее действие, тормозит высвобождение медиаторов из провоспалительных клеток, снижает проницаемость капилляров, повышает мукоцилиарный клиренс [10].

В отличие от сигнальных  $G_s$ -белков активация сигнальных  $G_i$ -белков (в результате стимуляции  $\alpha_2$ -адренорецепторов, активации  $M_2$ - и  $M_4$ -хо-

линорецепторов,  $D_2$ -дофаминовых рецепторов, аденозиновых рецепторов) подавляет активность аденилатциклазы, что влечет за собой уменьшение концентрации в клетках-мишенях цАМФ. Уменьшение содержания цАМФ в клетках-мишенях вызывает снижение силы сердечных сокращений, увеличение тонуса сосудов и бронхов, то есть эффект, обратный тому, который оказывает на клетки-мишени увеличение содержания в них цАМФ. Помимо этого ряд сигнальных  $G_i$ -белков принимает участие в регуляции функциональной активности трансмембранных ионных  $Ca^{2+}$ - и  $K^+$ -каналов [7].

Имеются доказательства того, что ADRB2 способен связываться не только с  $\alpha_s$ , но и  $\alpha_i$ -субъединицей и что в отсутствие  $\beta_2$ -агониста рецептор находится в некотором равновесном состоянии, но с преобладанием фоновой активности. Показано, что мутации в одной аминокислоте, произведенные в ADRB2, приводят к сдвигу равновесного покая в сторону активированного состояния и с устойчивым увеличением внутриклеточных вторичных мессенджеров в отсутствие агониста [11].

Активация сигнальных  $G_q$ -белков (в результате стимуляции  $\alpha_1$ -адренорецепторов, активации  $M_1$ - и  $M_3$ -холинорецепторов,  $H_1$ -гистаминовых рецепторов) способствует активизации другого эффекторного элемента клеток-мишеней – фермента фосфолипазы C, который в свою очередь стимулирует образование в клетках-мишенях вторичных мессенджеров – диацилглицерола (ДАГ) и инозитол-1,4,5-трифосфата (ИТФ) [7]. Первый из них (ДАГ) связан с клеточной мембраной и инициирует биохимические реакции, принимающие участие в регуляции сократительного статуса, роста и деления клеток, секреции клетками-мишенями некоторых гормонов. Под влиянием фермента фосфолипазы  $A_2$  ДАГ может метаболизироваться до арахидоновой кислоты, принимающей участие в синтезе таких биологически активных веществ, как эйкозаноиды – простагландины, простациклины, тромбоксаны, лейкотриены. Второй вторичный мессенджер – ИТФ – не фиксируется на клеточной мембране и перемещается во внутриклеточную среду (цитозоль), где он инициирует выделение ионов  $Ca^{2+}$  из клеточных депо, то есть способствует переходу неактивных ионов  $Ca^{2+}$  в активную форму. В результате в зависимости от органов-мишеней, в которых этот процесс происходит, инициируются усиление сократительной функции миокарда и скелетной мускулатуры, повышение тонуса гладкой мускулатуры сосудов, бронхов, матки, увеличение секреторной активности железистой ткани, стимуляция высвобождения нейромедиаторов из нервных окончаний и т. д. [7].

Помимо прямой взаимосвязи между вторичными мессенджерами – ДАГ и ИТФ и, следова-

тельно, сигнальными  $G_q$ -белками, у ионов  $Ca^{2+}$  в физиологических условиях существует достаточно сложное взаимодействие со вторичным мессенджером цАМФ, активность которого регулируют сигнальные  $G_s$ - и  $G_i$ -белки. Так, показано, что свободные ионы  $Ca^{2+}$ , поступающие в цитоплазму нервной клетки через систему «кальмодулин –  $Ca^{2+}$ », инициируют снижение содержания цАМФ в клетке. Вместе с тем для поддержания в открытом состоянии кальциевых ионных каналов в клетке необходимы высокие концентрации цАМФ, то есть инициируемое комплексом «кальмодулин –  $Ca^{2+}$ » снижение содержания цАМФ влечет за собой прекращение поступления свободных ионов  $Ca^{2+}$  в цитоплазму. С другой стороны, есть данные о том, что вторичный мессенджер цАМФ усиливает поглощение свободных ионов  $Ca^{2+}$  саркоплазматическим ретикуломом, то есть способствует переходу ионов  $Ca^{2+}$  из свободной, (активной) формы в связанную (неактивную) форму [7].

Рецепторы, связанные с G-белками, теряют чувствительность после длительной экспозиции со своими лигандами (десенситизация). Механизмы, посредством которых может происходить десенситизация, состоят из трех основных процессов: отщепление рецепторов от аденилатциклазы, интернализация несвязанных рецепторов и фосфорилирование интернализированных рецепторов. Различают две формы потери чувствительности (десенситизации): гомологичную, при которой сокращается число активированных рецепторов; и гетерологическую, при которой активированный рецептор вызывает сокращение числа рецепторов других типов [7].

### Бронхолитическая терапия

Бронхолитическая терапия – это метод фармакотерапии, направленный на устранение бронхиальной обструкции при различных патологических состояниях и заболеваниях (прежде всего при БА и хронической обструктивной болезни легких) за счет воздействия на тонус мышечного слоя бронхов. Проведение бронхолитической терапии осуществляется при помощи средств, обладающих бронхолитическим действием, основными из которых являются:  $\beta_2$ -агонисты, м-холиноблокаторы и метилксантины.

Согласно международным и национальным клиническим рекомендациям, на всех ступенях терапии БА используются  $\beta_2$ -агонисты [1, 4].

$\beta_2$ -агонисты (КДБА и ДДБА) вызывают бронходилатацию, в первую очередь в результате непосредственной стимуляции ADRB2 гладких мышц дыхательных путей. Доказательства этого механизма были получены как *in vitro* (при воздействии изопротеренола происходило расслабление бронхов человека и отрезков легочной ткани), так и *in vivo*

(быстрое падение сопротивления дыхательных путей после ингаляций бронхолитика) [11–13].

Селективные агонисты ADRB2 короткого действия (КДБА) находят широкое применение для оказания неотложной помощи при обострении БА. Назначение КДБА способствует быстрому купированию возникших симптомов БА и восстановлению бронхиальной проходимости. К КДБА относят сальбутамол (вентолин), фенотерол (беротек), тербуталин. ДДБА (сальметерол, формотерол, вилантерол) находят применение в качестве базисной противоастматической терапии в сочетании с ИГКС. Отмечается индивидуальная вариабельность ответа на различные лекарственные средства, относящиеся к группе ДДБА.

Начало и продолжительность действия  $\beta_2$ -агонистов связаны с размером молекулы и ее физико-химическими свойствами. Препараты обладают разной липофильностью, и это различие определяет особенности действия препаратов [11, 14]. Сальбутамол, являясь КДБА, взаимодействует с рецептором через водную фазу через 1–5 мин благодаря небольшим размерам молекулы и гидрофильности, чем объясняется быстрое начало действия, но из-за быстрого вымывания из зоны рецептора продолжительность его действия не превышает 4–6 ч. Сальметерол имеет длинную молекулу; по липофильности он в 10 000 раз превосходит сальбутамол. Сальметерол быстро проникает в липофильную область клеточной мембраны, а затем диффундирует через этот слой к рецептору, что обеспечивает длительное (12 ч) действие препарата, но его бронхолитический эффект наступает гораздо медленнее (в среднем через 20–30 мин) [11, 14]. Формотерол в отличие от сальметерола является умеренно липофильным препаратом, способным быстро взаимодействовать с рецептором, поэтому его действие начинается через 1–3 мин. В то же время он проникает в липофильную область мембраны, откуда постепенно выделяется для повторного взаимодействия с активным участком рецептора, благодаря чему продолжительность действия достигает 12 ч [11, 14]. Применение сальметерола при обострении БА может приводить к развитию парадоксальной бронхоконстрикции при повышении доз, а также в сочетании с КДБА. Формотерол обладает уникальной промежуточной липофильностью, позволяющей ему действовать как через водную фазу, так и через липидную, благодаря чему бронхолитический эффект наступает быстро и сохраняется в течение 12 ч. Кроме того, формотерол имеет дозозависимый эффект во всем диапазоне применяемых доз. Исследования последних лет показали, что формотерол крайне редко вызывает реакции парадоксальной бронхоконстрикции, является полным  $\beta_2$ -агонистом, и у него отсутствует антагонистическое действие по отношению к КДБА, что имеет огромное клиническое значение в ситуа-

циях, предусматривающих сочетанный прием ДДБА и КДБА [14].

M-холинолитики (конкурентные антагонисты ацетилхолина) блокируют мускариновые рецепторы, устраняя эффекты парасимпатикотонии на постсинаптические рецепторы бронхов. При этом чувствительность M-холинорецепторов с возрастом не уменьшается в отличие от ADRB2 [15]. Наиболее известным и широко применяемым в настоящее время из числа ингаляционных антихолинэргических препаратов короткого действия (КДАХП) является ипратропия бромид, который чаще используется в комбинации с КДБА (ипратропия бромид/фенотерол, Беродуал®). Для антихолинэргических препаратов характерны высокая эффективность и безопасность при длительном применении, отсутствие тахифилаксии и кардиотоксического действия. При недостаточном контроле БА на 3–5-й ступени, согласно GINA, как один из вариантов рассматривается добавление ДДАХП (тиотропия бромида) [1, 4].

### Молекулярная генетика БА

Наличие генетических факторов, влияющих на развитие и течение астмы, послужило поводом к выделению генетических фенотипов БА. На сегодняшний день известно по крайней мере 50 генов, среди которых можно выделить «главные» гены, гены-«модификаторы» и гены-«кандидаты», взаимодействие которых определяет фенотипические особенности БА [16, 17]. Верифицированы несколько групп генов-кандидатов, которые обуславливают предрасположенность к развитию атопии, гиперреактивность бронхов, а также влияют на восприимчивость к терапии [16, 17].

Ген ADRB2 располагается на длинном плече хромосомы 5q32 рядом с кластером генов, кодирующих цитокины и глюкокортикоидный рецептор. Ген ADRB2 относится к генам рецепторных молекул, контролирующим лабильность бронхов. В кодирующей части гена ADRB2, расположенного на хромосоме 5q32, выявлены 9 полиморфизмов, 3 из которых (Arg16Gly, Gln27Glu, Thr164Ile) изменяют функциональные особенности рецептора, ассоциированы с астматическими фенотипами и эффективностью ответа на КДБА [18]. Поскольку замена Thr164Ile выявляется очень редко, исследования данного полиморфизма затруднены.

*Полиморфизм Arg16Gly* (международный код полиморфизма: rs1042713). Участок ДНК в кодирующей белок области гена ADRB2, в которой происходит замена нуклеотида гуанина (G) на аденин (A), называется генетическим маркером G46A. Если в данной позиции находится гуанин (G), такой вариант гена обозначается как G-аллель, а если аденин (A) – A-аллель. В результате данной замены в аминокислотной последовательности белка ADRB2 в позиции 16

аргинин заменяется на глицин (Arg16Gly). Таким образом, возможны следующие варианты: Arg16Arg, Arg16Gly, Gly16Gly. В исследованиях *in vitro* показано изменение функциональной активности ADRB2 [19]. В ограниченных исследованиях показано, что больные, гомозиготные по этим вариантам гена, быстро теряют чувствительность к КДБА и требуют лечения гормональными препаратами [20].

*Полиморфизм Glu27Gln* (международный код полиморфизма: rs1042714), генетический маркер C79G, характеризующий замену нуклеотида цитозина на гуанин. В результате данной замены в аминокислотной последовательности в позиции 27 глутамин заменяется на глутаминовую кислоту в белке (Glu27Gln). В ограниченных исследованиях было показано, что аллель Glu27 ассоциирована с пониженной чувствительностью дыхательных путей пациентов с БА к метахолину [21].

Мета-анализ ассоциаций полиморфизмов генов ADRB2 с фенотипами БА, проведенный Contopoulos-Ioannidis и соавт. и опубликованный в 2005 г., включал анализ 28 исследований и показал, что ни аллель Gly16, ни Glu27 не вносят вклад в общую предрасположенность к БА (отношение шансов [OR] 1,01; 95% CI 0,9–1,13; OR 0,95; 95% CI 0,83–1,09 соответственно) или к бронхиальной гиперреактивности (OR 0,9; 95% CI 0,77–1,05; OR 1,07; 95% CI 0,94–1,22 соответственно) [22]. Наблюдалась сильная связь Gly16 с ночной БА (OR 2,2; 95% CI 1,56–3,11) и менее сильная связь с тяжелой или среднетяжелой БА (OR 1,42; 95% CI 1,04–1,94). Для аллеля Gly27 таких эффектов не наблюдалось (OR 1,02; 95% CI 0,74–1,4 и OR 0,82; 95% CI 0,59–1,14 соответственно). Кроме того, были доказательства того, что гомозиготы Gly16Gly имели более высокий риск развития ночной БА (OR 5,15; 95% CI 2,44–10) [22, 23].

Учитывая разнородность исследований в данной области, мы решили провести собственный анализ некоторых исследований.

### Популяционные исследования полиморфизмов генов ADRB2

Распространенность гомозиготных и гетерозиготных вариантов (Arg16Arg, Arg16Gly, Gly16Gly) в популяции зависит от расовой и этнической принадлежности. В масштабное популяционное исследование, проведенное в США, были включены 15 792 взрослых, из них 10 918 белых и 4016 черных. Частота выявления аллелей в общей группе была следующей: Arg16Arg – 16%, Arg16Gly – 48%, Gly16Gly – 36%. В отношении гомозигот имелись расовые отличия: для белых Arg16Arg – 13%, Arg16Gly – 48%, Gly16Gly – 39%; для черных Arg16Arg – 24%, Arg16Gly – 49%, Gly16Gly – 27%. Среди данных индивидуумов было не более 2% лиц,



использующих КДБА (вероятно, страдающие БА), а также около 20% лиц, страдающих ХОБЛ. У всех, включенных в исследование, оценивали легочную функцию, в том числе  $ОФВ_1$ . Было показано, что среди черных с генотипом Arg16Arg и использующих КДБА показатели легочной функции были лучше, чем у Arg16Gly и Gly16Gly. Такой связи не было получено среди представителей белой расы, использующих КДБА. Также не было выявлено ассоциаций между различными генотипами и смертностью ни в общей популяции, ни среди пациентов с БА [24].

Другое масштабное исследование проведено в Великобритании (Basu и соавт.), в которое были включены 1182 молодых пациента, страдающих БА, оценивали распространенность полиморфизмов по 16-й и 27-й позиции. Распределение генотипов для 16-й позиции было следующим: Arg16Arg – 15,3%, Arg16Gly – 43,8%, Gly16Gly – 40,8%. Распределение генотипов для 27-й позиции было следующим: Glu27Glu – 20,3%, Glu27Gln – 49,2%, Gln27Gln – 30,5% [25].

#### **Исследования, посвященные изучению связи полиморфизмов ADRB2 с рисками обострений и степенью тяжести БА**

В исследовании Basu и соавт. также оценивали ассоциации полиморфизмов ADRB2 с рисками обострений БА. Было показано, что пациенты, имеющие аллель Arg16 и использующие ежедневно КДБА и ДДБА, были более предрасположены к обострениям БА (OR 1,64; 95% CI 1,22–2,2;  $p=0,001$ ), что не являлось риском для пациентов с данной аллелью, но не использующих ежедневно КДБА и ДДБА [25].

Аналогичные результаты представил Taylor в 2000 г.: гомозиготы Arg16Arg, использующие ежедневно КДБА, были более предрасположены к обострениям БА (OR 1,91; 95% CI 1,07–3,12;  $p=0,005$ ) [26]. Он также не выявил ассоциаций между различиями генотипов по 27-й позиции и риском обострения БА [26].

В исследовании Л.К. Саркисяна изучалась частота выявления аллели Gly16 в популяционной выборке и в выборке больных БА, устанавливали зависимость частоты аллели от степени тяжести БА. Распределение генотипов среди здоровых добровольцев было следующим: Arg16Arg – 6,25%, Arg16Gly – 56,25%, Gly16Gly – 37,5%). Была отобрана группа пациентов, страдающих БА ( $n=30$ ; Arg16Arg – 13,3%, Arg16Gly – 53,3%, Gly16Gly – 33,4%), которую разделили на подгруппы в зависимости от тяжести течения заболевания. Было отмечено, что у носителей аллели Gly16 БА характеризовалась среднетяжелым и тяжелым течением [27].

Ю.Ю. Федорова и соавт. в свою очередь в 2013 г. провели анализ 14 исследований в отношении по-

лиморфизмов генов ADRB2, продемонстрировав неоднородность результатов, нередко противоречивших друг другу, и в целом не выявив отличий в распределении вариантов аллелей по 16-й и 27-й позиции среди больных БА и контрольной группой здоровых лиц той же этнической группы [28]. В собственном исследовании, в которое были включены 208 больных БА и 150 здоровых неродственных индивидов, проживающих на территории Республики Башкортостан русской этнической принадлежности, распределение генотипов для 16-й позиции среди здоровых лиц / больных БА было следующим: Arg16Arg – 12,7 vs 14,5%, Arg16Gly – 50 vs 49,8%, Gly16Gly – 37,3 vs 35,7% соответственно, а для 27-й позиции: Glu27Glu – 16 vs 14%, Glu27Gln – 50,7 vs 57%, Gln27Gln – 33,3 vs 29% соответственно. У пациентов с более низкими значениями  $ОФВ_1$  (60–80% от д.в.) и тяжелой формой БА аллель Arg16 выявлялась чаще, чем в контрольной группе (49 vs 37,7%; OR 1,59; CI 95% 1,02–2,5). Отличий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного варианта Glu27Gln при сравнении групп пациентов с различными показателями спирометрии и контроля БА обнаружено не было [28]. Оценка ответа на фармакотерапию в данной работе не проводилась.

Несколько исследований было посвящено изучению ассоциаций полиморфизма ADRB2 и фенотипа ночной БА. В исследование Turki и соавт. были включены 45 пациентов с БА, из них 23 имели фенотип ночной БА [29]. Данная группа характеризовалась более низкими показателями  $ОФВ_1$ , чем группа с не ночной БА (70,9% от должных величин vs 85% соответственно), выраженным снижением ПСВ в ночные часы от исходных величин (34 vs 2,3%), а также более высоким объемом фармакотерапии (пациенты в обеих группах получали КДБА на регулярной основе, в группе ночной БА также использовали теофиллин и ИГКС). Оценивали частоту аллелей по 16-, 27- и 164-й позициям. Было показано, что среди пациентов с ночной БА чаще встречались носители аллели Gly16 (80,4 vs 52,2), кроме того, среди 23 пациентов с ночной БА 16 (69,9%) больных были гомозиготами Gly16Gly [29].

Аналогичные результаты получены в исследовании Karim и соавт., в которое были включены 200 египетских детей (90 с ночной БА и 110 здоровых). Аллель Gly16 чаще встречалась среди больных БА (OR 1,8; 95% CI 1,2–2,8), гомозиготы Gly16Gly имели более высокий риск развития ночной БА (OR 3,2; 95% CI, 1,3–7,7;  $p=0,003$ ) [23].

#### **Исследования, посвященные ассоциациям полиморфизма ADRB2 с ответом на фармакотерапию БА**

Прежде чем представить данные некоторых исследований, посвященных изучению взаимосвязей

полиморфизмов ADRB2 и ответа на фармакотерапию, стоит уточнить, что одним из обязательных критериев включения в эти исследования, согласно GINA, была обратимость бронхиальной обструкции – прирост ОФВ<sub>1</sub> после ингаляции КДБА (вентолина или альбутерола) на 12% (для некоторых исследований 15%) и 200 мл и более, то есть исходно все пациенты имели положительный ответ на КДБА. Критериями невключения были курящие (или курившие ранее) пациенты с индексом курения более 10 пачка/лет и наличие других хронических бронхолегочных заболеваний, кроме БА.

В мультицентровое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование Wechsler и соавт. были включены 87 взрослых пациентов, из которых 42 имели генотип Arg16Arg, а 45 – Gly16Gly, со среднетяжелой БА, использующих в качестве базисной терапии средние дозы ИГКС (бекламетазон 240 мкг дважды в день). Всем пациентам дополнительно было назначен сальметерол 50 мкг дважды в день или плацебо. Первичные точки оценки эффективности терапии – изменение утреннего ПСВ. Через 18 нед как в группе Arg16Arg, так и в группе Gly16Gly, получавших сальметерол, отмечен прирост утреннего ПСВ на 21,4 л/мин (95% CI 11–32,1;  $p < 0,0001$ ) в сравнении с группой плацебо. Не выявлено отличий для генотипов Arg16Arg и Gly16Gly. Чувствительность к метахолину не отличалась у пациентов Arg16Arg, получавших сальметерол или плацебо. В то же время для гомозигот Gly16Gly, получавших сальметерол или плацебо, чувствительность к метахолину отличалась в 2,5 раза [30].

Park и соавт. для своего исследования отобрали 138 пациентов с тяжелой БА, с исходным уровнем ОФВ<sub>1</sub> 50–60%. Все (100%) пациенты получали базисную противоастматическую терапию высокими дозами ИГКС (>800–1600 мкг в пересчете на будесонид) в комбинации с ДДБА, около 30% дополнительно получали теofilлин, около 40% – антилейкотриеновые препараты, 10% – пероральные ГКС. Исследование было открытым, всем пациентам дополнительно был назначен тиотропия бромид (ТБ) 18 мкг ингаляционно, один раз в день, продолжительность терапии 12 нед. Каждые 4 нед проводили контрольные визиты для оценки легочной функции, оценки обострений БА и потребовавшихся в связи с этим госпитализаций. У 80 пациентов из 138 включенных было выполнено генотипирование полиморфизмов ADRB2 и мускариновых рецепторов. Хороший ответ на добавление ТБ к базисной терапии высокими дозами ИГКС в комбинации с ДДБА был продемонстрирован у 46 (30,3%) из 138 пациентов, что заключалось в повышении ОФВ<sub>1</sub> на 15% от исходного уровня и улучшении контроля. Положительный ответ на ТБ был ассоциирован с наличием аллеля Arg16. Кроме того, 13 (46,4%) из

28 ответивших на терапию являлись гомозиготами Arg16Arg. Среди пациентов, продемонстрировавших плохой ответ на ТБ, преобладали пациенты с генотипом Arg16Gly (65,4%). Не выявлено связи между ответом на ТБ и полиморфизмами в 27-й позиции. Интересно, что среди этих пациентов (которые соответствовали тяжелой неконтролируемой БА) преобладал генотип Glu27Glu (75%) [31].

Bateman и соавт., учитывая результаты Wechsler и предположив, что именно генотип Arg16Arg ассоциирован с неадекватным ответом на КДБА, провели сравнительное 16-недельное исследование эффективности и безопасности сальметерола и ТБ у пациентов, гомозиготных Arg16Arg. В рандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование были включены 388 пациентов со среднетяжелой БА и недостаточным контролем на фоне базисной терапии ИГКС (400–1000 мкг в пересчете на будесонид). Пациенты были разделены на три группы: в 1-й группе пациенты дополнительно получали ТБ (Респимат) 5 мкг ежедневно вечером, во 2-й – сальметерол 50 мкг дважды в день, в 3-й группе – плацебо. Оценка эффективности проводилась по изменению ПСВ. В 1-й и 2-й группе было отмечено достоверное улучшение показателей ПСВ в сравнении с плацебо. Не было отмечено статистически достоверных отличий между ответом на терапию ТБ или сальметеролом [32].

В российском исследовании (О.Н. Брянцева и соавт.) выявляли связь полиморфизма ADRB2 с ответом на терапию КДБА в период обострения. Были отобраны 208 детей с БА различной степени тяжести, которых разделили на две группы в зависимости от эффективности терапии КДБА в период обострения БА. При генетическом исследовании было выявлено, что в группе пациентов, которые хуже отвечали на КДБА, чаще имели генотип Gly16Gly, чем Arg16Gly и Arg16Arg [33].

В одном из недавних исследований (Jovicic и соавт.) оценивали распространенность различных полиморфизмов ADRB2, взаимосвязь со степенью тяжести и ответом на фармакотерапию. В исследовании были включены 54 ребенка сербской национальности, имевших подтвержденный диагноз БА. Было сформировано три группы в зависимости от степени тяжести заболевания: легкой, средней и тяжелой степени тяжести. Распределение генотипов для 16-й позиции было следующим: Arg16Arg – 24,1%, Arg16Gly – 35,2%, Gly16Gly – 40,7%. Распределение генотипов для 27-й позиции было следующим: Glu27Glu – 9,2%, Glu27Gln – 27,8%, Gln27Gln – 63%. В данном исследовании было показано, что генотип Arg16Arg ассоциируется с легкой формой БА и лучшим ответом на салбутамол. Для 27-й аллели статистически значимых различий не получено [34].



## Заключение

Ограниченность и высокая дискордантность литературных данных не позволяют сделать однозначных выводов относительно ассоциаций полиморфизмов генов ADRB2 со степенью тяжести БА и ответом на фармакотерапию. Имеются расовые и этнические особенности в распределении полиморфизмов среди здоровых представителей популяции, которые нельзя не учитывать при частоте выявления данных генотипов среди больных БА. Исследования проводились на ограниченной выборке, что снижает статистическую достоверность выявляемых отличий. Для оценки фармакотерапии требуются более продолжительные исследования, которые могут выявить эффект тахифилаксии или побочные эффекты при длительной терапии. При анализе данных необходимо учитывать не только возможное изменение функциональной активности ADRB2 (как результат полиморфизма генов), но и сложную кинетику  $\beta$ -адренорецепторов и особенности их взаимодействия с агонистами, эффект десенситизации ADRB2 (как механизм саморегуляции), особенности фармакокинетики ДДБА, когда плохой ответ на фармакотерапию может быть обусловлен иными (негенетическими) факторами.

Как уже упоминалось, критерием включения во все вышеупомянутые исследования была обратимость бронхиальной обструкции в ответ на ингаляцию КДБА, то есть исходно все пациенты имели положительный ответ на КДБА. Не рассмотрена группа пациентов, имеющих низкий/отсутствие ответа на КДБА, при этом демонстрирующих обратимость бронхиальной обструкции после ингаляции антихолинергических препаратов.

Ведение пациентов с БА тяжелого, плохо контролируемого течения требует индивидуального подхода к лечебной тактике, связанного с особенностями фенотипа тяжелой БА. В комплексную терапию таких пациентов должны включаться дополнительные методы лечения, одним из которых могут быть антихолинергические препараты, что логично обосновывается патогенетическими особенностями фенотипа тяжелой БА и доказано результатами клинических и наблюдательных исследований.

Молекулярные механизмы, лежащие в патогенезе развития тяжелой БА, являются недостаточно изученными, а вариабельность существующих в современной научной литературе данных по этой проблеме свидетельствует об актуальности дальнейших фармакогенетических исследований. Возможно, это позволит идентифицировать и находить индивидуальные подходы лечения для пациентов, торпидных к стандартной терапии.

## Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют, что они не имеют конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Российское респираторное общество. 2016. Источник публикации: <http://spulmo.ru> [Federalnye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lechenii bronkchialnoi astmy. Rossijskoe respiratornoe obshhestvo. 2016. Istochnik publikacii: <http://spulmo.ru> (In Russ.)].
2. Функциональная диагностика в пульмонологии, практическое руководство. Под ред. Чучалина А.Г. 2009;64 [Funkcionalnaya diagnostika v pulmonologii, prakticheskoe rukovodstvo. Pod red. Chuchalina A.G. 2009;64 (In Russ.)].
3. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний. Под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И., Латышевой Т.В., Лусс Л.В. М.: Издательство «Литерра». 2007 [Racionalnaya farmakoterapiya allergicheskikh zabolevanij. Pod red. Kchaitova R.M., Ilinoj N.I., Latishevoj T.V., Luss L.V. M.: Izdatelstvo «Litterra». 2007 (In Russ.)].
4. Global Initiative for Asthma (GINA) Global strategy for asthma management and prevention (Dec. 2009 update). <http://ginasthma.org/>.
5. Зыков КА, Агапова ОЮ. Ингаляционные бета-агонисты и М-холинолитики при бронхиальной астме с позиций рецепторных взаимодействий. Трудный пациент. 2011;9(11):16-19 [Zykov KA, Agapova OY. Ingalyacionnye beta-agonisty i M-kholinolitiki pri bronkchialnoj astme s pozicij receptornykh vzaimodejstvij. Trudnyj pacient. 2011;9(11):16-19 (In Russ.)].
6. Nadel JA. Autonomic control of airway smooth muscle and airway secretions. Am Rev Respir Dis. 1977;115:117-126. DOI: 10.1164/ARRD.1977.115.S.117.
7. Яковлева ОВ, Яковлев АВ, Ситдикова ГФ. Аденилатциклазная и гуанилатциклазная системы внутриклеточных вторичных посредников. Учебное пособие. Казань, 2009 [Yakovleva OV, Yakovlev AV, Sitdikova GF. Adenilatciklaznaya i guanilatciklaznaya sistemy vnutrikletochnykh vtorichnykh posrednikov. Uchebnoe posobie. Kazan, 2009 (In Russ.)].
8. Емельянов АВ. Использование  $\beta_2$ -адреномиметика длительного действия формотерола при лечении бронхиальной астмы. Consilium medicum. 2007;9(3):47-51 [Emelyanov AV. Ispolzovanie  $\beta_2$ -adrenomimetika dlitel'nogo dejstviya formoterola pri lechenii bronkchialnoj astmy. Consilium medicum. 2007;9(3):47-51 (In Russ.)].
9. Barnes PJ. Effect of beta-agonists on inflammatory cells. J Allergy Clin Immunol. 1999;104:S10-7. DOI: 10.1016/S0091-6749(99)70269-1.
10. Балаболкин ИИ, Булгакова ВА, Пинелис ВГ, Тюменцева ЕС. Фармакогенетика и индивидуализированный подход к терапии бронхиальной астмы. Бюллетень сибирской медицины. 2017;16(2):20-31 [Balabolkin II, Bulgakova VA, Pinelis VG, Tyumenceva ES. Farmakogenetika i individualizirovannyj podhod k terapii bronkchialnoj astmy. Bülleten' sibirskoj mediciny. 2017;16(2):20-31 (In Russ.)].

- i individualizirovannyi podkchod k terapii bronkchialnoj astmy. *Byulleten sibirskoj mediciny*. 2017;16(2):20-31 (In Russ.)). DOI: 10.20538/1682-0363-2017-2-20-31.
11. Johnson M. The  $\beta$ -adrenoreceptor. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:146-152. DOI: 10.1164/ajrccm.158.supplement\_2.13tac110.
  12. Barnes PJ. Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:838-860. DOI: 10.1164/AJRCCM.152.3.7663795.
  13. Синопальников АИ, Клячкина ИЛ.  $\beta_2$ -агонисты: роль и место в лечении бронхиальной астмы. *Российский Аллергологический Журнал*. 2002;5:236-241 [Sinopalnikov AI, Klyachkina IL.  $\beta_2$ -agonists: rol i mesto v lechenii bronkchialnoj astmy. *Rossijskij Allergologicheskij Zhurnal*. 2002;5:236-241 (In Russ.)].
  14. Княжеская НП, Новиков ЮК. Формотерол в медикаментозной терапии хронических обструктивных заболеваний легких. *Справочник поликлинического врача*. 2006;8:44-47 [Knyazheskaya NP, Novikov YK. Formoterol v medikamentoznoj terapii kchronicheskikh obstruktivnykh zabolevanij legkikh. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2006;8:44-47 (In Russ.)].
  15. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1995;152:S77-S120. DOI: 10.1164/ajrccm/136.1.225.
  16. Фрейдлин МБ, Пузырев ВП, Огородова ЛМ, Кобякова ОС, Кулманакова ИМ. Полиморфизм генов интерлейкинов и их рецепторов: популяционная распространенность и связь с атопической бронхиальной астмой. *Генетика*. 2002;38(12);1710-1718 [Frejdin MB, Puzyrev VP, Ogorodova LM, Kobyakova OS, Kulmanakova IM. Polimorfizm genov interlejkinov i ih receptorov: populyacionnaya rasprostranennost i svyaz' atopicheskoy bronkchialnoi astmoi. *Genetika*. 2002; 38(12);1710-1718 (In Russ.)].
  17. Делягин ВМ, Аракчеева ЕЕ, Уразбагамбетов А, Будчанов ЮИ. Генетика бронхиальной астмы и атопии. *Медицинский совет*. 2012;5:33-39 [Delyagin VM, Arakcheeva EE, Urazbagambetov A, Budchanov YI. *Genetika bronkchialnoi astmy i atopii*. *Medicinskij sovet*. 2012;5:33-39 (In Russ.)].
  18. Асанов АЮ, Намазова ЛС, Пинелис ВГ, Журкова НВ, Вознесенская НИ. Генетические основы бронхиальной астмы. *Педиатрическая фармакология*. 2008;5(4):31-33 [Asanov AY, Namazova LS, Pinelis VG, Zhurkova NV, Voznesenskaya NI. *Geneticheskie osnovy bronkchialnoj astmy*. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2008;5(4):31-33 (In Russ.)].
  19. Onaran HO, Costa T, Rodbard D. Beta gamma subunits of guanine nucleotide-binding proteins and regulation of spontaneous receptor activity: thermodynamic model for the interaction between receptors and guanine nucleotide-binding protein subunits. *Molecular Pharmacology*. 1993;43(2);245-256.
  20. Wechsler M., Lehman E., Lazarus S. National Heart, Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *American Journal Respir Crit Care Medicine*. 2006;173:519-526. DOI: 10.1164/RCCM.200509-1519OC.
  21. Martinez ED, Graves PE, Baldini M, Solomon S, Erickson R. Association between genetic polymorphisms of the  $\beta_2$ -adrenoreceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest*. 1997;10:3184-3188. DOI: 10.1172/JCI119874.
  22. Contopoulos-Ioannidis DG, Eleni N Manoli, John P A Ioannidis. Meta-analysis of the association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. *JACI*. 2005;115(5):963-972. DOI:10.1016/j.jaci.2004.12.1119.
  23. Karam RA, Sabbah NA, Zidan HE, Rahman HMA. Association between Genetic Polymorphisms of  $\beta_2$  Adrenergic Receptors and Nocturnal Asthma in Egyptian children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(4):262-266.
  24. Ferdinands JM, Mannino DM, Gwinn ML, Bray MS. ADRB2 Arg16Gly Polymorphism, Lung Function, and Mortality: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *PLoS ONE*. 2007;2(3):e289. DOI: 10.1371/journal.pone.0000289.
  25. Basu K, Palmer CN, Tavendale R, Lipworth J. Adrenergic beta(2)-receptor genotype predisposes to exacerbations in steroid-treated asthmatic patients taking frequent albuterol or salmeterol. *Allergy Clin Immunol*. 2009;126(6):1188-1194. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.07.043.
  26. Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP, Yandava CN, Hancox RJ, Town G. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta(2) adrenoceptor polymorphism. *Thorax*. 2000;55:762-767. DOI: 10.1136/thorax.55.9.762.
  27. Саркисян ЛК. Полиморфизм гена бета-2-адренорецептора и тяжесть течения бронхиальной астмы. *Вестник РУДН. Серия «Медицина»*. 2006;1:141-142 [Sarkisyan LK. Polimorfizm gena beta-2-adrenoreceptora i tyazhest techeniya bronkchialnoi astmy. *Vestnik RUDN. Seriya «Medicina»*. 2006;1:141-142. (In Russ.)].
  28. Федорова ЮЮ, Карунас АС, Мурзина РР, Мухтарова ЛА, Рамазанова НН, Гималова ГФ. Исследование ассоциации полиморфных вариантов гена  $\beta_2$ -адренергического рецептора с бронхиальной астмой у русских. *Пульмонология. Антимикробная терапия*. 2013;5(74):116-120 [Fedorova YY, Karunas AS, Murzina RR, Mukhtarova LA, Ramazanova NN, Gimalova GF. *Issledovanie associacii polimorfnykh variantov gena  $\beta_2$ -adrenergicheskogo receptora s bronkchialnoi astмой u russkikh*. *Pulmonologiya. Antimikrobnaya terapiya*. 2013;5(74):116-120 (In Russ.)].
  29. Turki J, Pak J, Green SA, Martin RJ, Liggett SB. Genetic polymorphisms of the  $\beta_2$ -adrenergic receptor in nocturnal and non-nocturnal asthma: evidence that Gly16 correlates with the nocturnal phenotype. *Journal of Clinical Investigation*. 1995;95(4):1635-1641. DOI: 10.1172/JCI117838.
  30. Wechsler ME, Kunselman SJ, Chinchilli VM, Bleecker E, Boushey HA, Calhoun WJ. Effect of beta2-adrenergic receptor polymorphism on response to longacting beta2 agonist in asthma (LARGE trial): a genotype-stratified, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009;374(9703):1754-1764. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61492-6.
  31. Park HW, Yang MS, Park CS, Kim TB, Moon HB, Min KU. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response. *Allergy*. 2009;(64):778-783. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01876.x.

32. Bateman ED, Korman O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;(128):315-322. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.06.004.
33. Брянцева ОН, Тихомиров ЕЕ, Журкова НВ, Вознесенская НИ, Баязутдинова ГМ, Аверьянова НС. Полиморфизм гена  $\beta_2$ -адренергического рецептора и эффективность бронхолитической терапии у детей с бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология.* 2007;4(3):35-39 [Bryanceva ON, Tikhomirov EE, Zhurkova NV, Voznesenskaya NI, Bayazutdinova GM, Averyanova NS. Polimorfizm gena  $\beta_2$ -adrenergicheskogo receptora i effektivnost bronkholiticheskoy terapii u detei s bronkchialnoi astmoi. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2007;4(3):35-39 (In Russ.)].
34. Jovicic N, Babic T, Dragicevic S, Nestorovic B, Nikolic A. ADRB2 gene polymorphisms and salbutamol responsiveness in serbian children with asthma. *BJMG.* 2018;(21):133-138. DOI: 10.2478/bjmg-2018-0007.

Статья поступила 20.01.2019 г., принята к печати 30.01.2019 г.  
Рекомендована к публикации Л.В. Лусс

### Информационная страница

Павлова Ксения Сергеевна, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения бронхиальной астмы.

Мдинарадзе Дарья Семеновна, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, ординатор отделения бронхиальной астмы.

Кофиади Илья Андреевич, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, доктор биологических наук, зав. лабораторией молекулярной иммуногенетики.

Курбачёва Оксана Михайловна, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, профессор, доктор медицинских наук, зав. отделением бронхиальной астмы.

### Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

## THE ROLE OF $\beta_2$ -ADRENERGIC RECEPTOR GENE POLYMORPHISMS IN THE PHARMACOLOGICAL RESPONSE TO BRONCHIAL ASTHMA THERAPY

Pavlova K.S., Mdinardze D.S., Kofiadi I.A., Kurbacheva O.M.

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115522, Russia

**Key words:** bronchial asthma, background therapy, asthma control, the polymorphisms  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene, ADRB2, Arg16, Gly16, bronchodilators, short-acting  $\beta_2$ -agonists, SABA, long-acting  $\beta_2$ -agonists, LABA, short-acting anticholinergics, SAMA, long-acting anticholinergic, LAMA, tiotropium bromide

This article represents an abstract and analytical review of studies devoted to the polymorphisms of  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene (ADRB2) and their associations with the degree of severity of bronchial asthma (BA) and response to standard pharmacotherapy. The results of the analysis showed a high heterogeneity of the data obtained, which is aggravated by different goals, objectives and study design. If the polymorphism of ADRB2 gene affects the expression of this receptor, it is possible that these asthma patients will show a low response to SABA / LABA; short- and long-acting anticholinergics will be preferred as bronchodilators. It is impossible to make a unique conclusion about the association between the polymorphisms of ADRB2 gene and the SABA / LABA responsiveness according to the results of analyzed publications. Data of the prevalence of homozygous alleles and studied associations among different populations are contradictory. Achievement of the asthma symptoms control is the main goal of asthma therapy. At the same time it's impossible for a limited number of asthma patients in spite of the provision of current effective pharmacological resources. These aspects necessitate the research of the molecular-genetic mechanisms of pathogenesis in order to improve diagnostics and individual approach to the pharmacotherapy choice for patients with poor asthma control.

УДК 616.248

# НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РЕСПИРАТОРНОЙ АЛЛЕРГИИ НА ЮГЕ РОССИИ

Мачарадзе Д.Ш.

Российский университет дружбы народов (РУДН); 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

**Ключевые слова:** распространенность, респираторная аллергия, аллергический ринит, южный регион России, пыльца сорных трав, амброзия, полынь

В обзорной статье приведены данные по распространенности респираторной аллергии — аллергического ринита и бронхиальной астмы на юге России, опубликованные за последние десятилетия. Показана доминирующая роль пыльцевой аллергии практически во всем южном регионе России. В Чеченской Республике у больных респираторной аллергией обнаружена сходная частота встречаемости сенсibilизации к клещам домашней пыли и пыльце злаковых трав (51,1 и 52,5% соответственно), тогда как сенсibilизация к пыльце амброзии и полыни встречалась в 3 раза реже (26,6 и 20,7% соответственно) по сравнению с соседними регионами юга России. Эти данные демонстрируют климатогеографические, экологические и другие региональные особенности в распространении респираторной аллергии.

**Р**аспространенность — медико-статистический показатель, определяющий распространенность зарегистрированных заболеваний, вновь возникших и ранее существовавших, по поводу которых были первичные обращения в календарном году [1]. В течение последних десятилетий в Европе наблюдается резкое увеличение распространенности респираторных аллергических заболеваний, к которым относятся аллергический ринит (АР), в том числе круглогодичный и сезонный, и бронхиальная астма (БА). Ожидается, что к 2050 г. респираторной аллергией будут страдать до 4 млрд человек на земле [2].

Следует подчеркнуть, что в целом эпидемиологические показатели по респираторной аллергии сильно различаются и зависят от используемых методов диагностики, возраста исследуемой популяции, влияния климатогеографических факторов и т. п. [2–6]. Для сравнения: в 2014 г. было опубликовано многоцентровое исследование, проведенное под руководством А.Г. Чучалина, которое показало, что в России в реальности взрослых пациентов с БА в 3–4 раза больше (25,7%), а с АР — 18,2% [9], чем сообщалось другими авторами в том же году (6–8% взрослых и до 12% детей) [10].

*Адрес для корреспонденции*

Мачарадзе Дали Шотаевна

E-mail: dalim\_a@mail.ru

В данной работе приведены результаты исследований, выполненных в южном и северокавказском регионах РФ и опубликованных за последние десятилетия.

Как известно, в состав Южного федерального округа Российской Федерации входят 8 субъектов: Чеченская Республика, Республика Адыгея, Республика Крым, Ростовская область, Республика Калмыкия, Астраханская область, Волгоградская область, Краснодарский край. К регионам Северокавказского округа относятся Республика Ингушетия, Республика Северная Осетия — Алания, Ставропольский край, Республика Дагестан.

По данным Ильиной Н.И., еще в 90-е годы прошлого века в структуре больных респираторной аллергией, проживающих на юге России, ведущая роль принадлежала сезонному риноконъюнктивиту (САРК) и особенно АР, связанному с сенсibilизацией к пыльце амброзии [7].

В связи с этим немного подробнее остановимся на аллергии к пыльце амброзии (АПА). Описано около 50 видов растений из рода Амброзии и около 350 видов из рода Полыни. Оба растения относятся к семейству Сложноцветных, цветут почти одновременно, и нередко у сенсibilизированных больных обнаруживают IgE к пыльце амброзии и полыни. В подобных случаях двойной сенсibilизации сложную задачу представляет диагностика истинной сенсibilизации (в отличие от перекрестной реактивности) для подбора оптимальной аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ).



В Перечне карантинных объектов РФ представлены три вида амброзии: полыннолистная *Ambrosia artemisiifolia* L., трехраздельная *A. trifida* L., многолетняя (голометельчатая) *A. psyllostachya*, однако наиболее распространенной является *Ambrosia artemisiifolia* (обыкновенная или полыннолистная) — однолетнее растение с очень аллергенной пылью. Кроме того, *A. artemisiifolia* оказывает огромное влияние на всю экосистему в любой стране и на любой территории [11, 12]. Известно, что одно растение амброзии может продуцировать до одного миллиарда пылевых зерен за сезон [12]. Воздействие аллергенной пыли в течение определенного периода времени приводит к сенсибилизации и появлению клинических симптомов респираторной аллергии (АР, БА), а также в ряде случаев — дерматита. Важно подчеркнуть, что даже в низкой концентрации (всего 10 зерен пыли на кубический метр воздуха) она может вызвать аллергическую реакцию, причем первично сенсибилизация у взрослых встречается довольно часто, а пыльца амброзии вызывает БА гораздо чаще, чем другие виды пыли [13]. Возможно, причиной тому является высокое содержание в пылевых зернах амброзии НАДФН-оксидазы и/или сериновых и цистеиновых протеаз.

По данным литературы, *A. artemisiifolia* впервые была обнаружена в южной части России еще в 1918 г., а с конца 1930-х годов она широко распространилась на Северном Кавказе — в Ставропольском и Краснодарском краях, затем — в Ростовской области [12]. Изменение климата и урбанизация, а также способность пыли амброзии переноситься на большие расстояния привели к широкому распространению данного сорняка во многих странах Европы. Сегодня *A. artemisiifolia* распространена также в приграничных с Россией регионах — в Грузии и Украине. Пыльца амброзии с ветрами из юга России и Украины попадает в среднюю полосу страны (<http://herba.msu.ru>). В последние годы цветение амброзии отмечено в Московском регионе и самой Москве [15].

Начиная с 50-х годов прошлого века изучение АПА было приоритетным направлением кафедры клинической и экспериментальной аллергологии в Кубанском медицинском институте, руководимой проф. А.И. Остроумовым. В 60-е годы в Краснодарском крае аллергия к пыли амброзии, по данным А.И. Остроумова, была причиной летне-осеннего поллиноза в 97,7% случаев [16]. Тогда же в Краснодарском крае распространенность САПК у детей была почти в 2 раза выше, чем в других регионах России [17]. Спустя три десятилетия, как показало мультицентровое исследование Е.Л. Дыбуновой, самые высокие показатели респираторной аллергии на территории России по-прежнему были выявлены у детей, проживающих в Южном федеральном округе: Республике Ингушетия, Краснодарском

крае и Республике Адыгея, а БА — в Республике Калмыкия и Республике Ингушетия [8]. При этом заболеваемость БА, АР и атопическим дерматитом у детей в целом слабо зависела от климатических условий, но статистически достоверно была связана с уровнем загрязнения воздуха. Действительно, по данным Всемирной организации здравоохранения, РФ относится к странам мира с неблагоприятной экологической обстановкой, где ~15% ее территорий занимают зоны экологического бедствия и чрезвычайных экологических ситуаций и около 80% населения дышат атмосферным воздухом с высоким уровнем загрязнений [8].

За последние 20 лет число больных САПК (включая детей) в Краснодарском крае возросло в 2,5 раза (с 9,2% в 1991 г. до 24,5% в 2012 г.), БА — в 3 раза, АР — в 1,8 раза [3]. При этом доминирующей причиной респираторной аллергии по-прежнему оставалась сенсибилизация к пыли сорных трав (72%), затем к луговым травам (24%) и реже к деревьям (4%).

В 70-е годы в соседнем регионе — в Ростовской области — аллергия к пыли амброзии была подтверждена лишь в 13,4% случаев, к полыни — в 48,2% и в 2 раза реже к пыли подсолнуха [18]. Через 30 лет среди обследованных взрослых больных, проживающих в Ростове-на-Дону, сенсибилизация к пыли амброзии обнаружена уже у 82,1%, к полыни — 54,6% и подсолнуху — у 38,2% [19]. По данным, полученным в 2004 г., пылевая сенсибилизация превалировала среди детей 13–14 лет, проживающих в Ростовской области, где по сравнению с 1997 г. в старшей группе данный показатель увеличился почти втрое (с 21,8 до 71,2%), а к бытовым аллергенам она выявлялась в 61,7% случаев [20].

Распространенность АР у взрослого населения Астраханской области в 2011 г., по данным Б.А. Шамгуновой и соавт., составляла 17,3%, атопической (пылевой) БА — 6% [21]. Большинство больных пылевой аллергией также были сенсибилизированы к аллергенам растений семейства Сложноцветных (77,3%) и Маревых (77%), в одинаковой степени — к пыли деревьев и злаковых трав (31,6 и 30,2% соответственно). При этом генотипических различий у больных только с САПК по сравнению с теми, кто страдал пылевой БА, не обнаружено [22].

В Волгоградской области основной причиной пылевой аллергии была пыльца лебеды, затем полыни и только на третьем месте — амброзии [23].

За период с 1990 по 2002 г. во Владикавказе (Северная Осетия) число больных поллинозом выросло в 7 раз, а БА — в 2 раза [24]. До сих пор в Республике Северная Осетия — Алания основной причиной поллиноза у пациентов старше 18 лет остается пыльца сорных (61,4%) и луговых (20,9%) трав [6]. По последним данным Т.М. Гатагоновой и соавт., в этой республике распространенность АР составля-



ет 11,7%, БА – 9,9% [24]. При обследовании 1028 взрослых жителей городских и 913 сельских районов (в возрасте 18–80 лет) в рамках программы ECRHS авторы установили, что большинство больных БА (71,3% в городе и 57,5% в селе) имели легкую степень тяжести заболевания. По аналогии с соседними регионами в спектре сенсibilизации у взрослых больных респираторной аллергией в Республике Северная Осетия – Алания преобладала пыльца сорных трав (61,4%), затем – клещи *Dermatophagoides pteronissinus* (41,3%), почти в равной степени была выявлена сенсibilизация к грибковым аллергенам (*Alternaria*, *Cladosporium* – 22,5%) и пыльце луговых трав (20,9%). Аналогичный профиль сенсibilизации выявлен у детей с аллергическими заболеваниями, проживающими в Республике Северная Осетия – Алания, где в этиологической структуре первое место занимала сенсibilизация к пыльце сорных трав (47,1%), затем – гиперчувствительность к пыльце луговых трав (35,6%) и реже – к пыльце деревьев (18,3%) [25].

В Ставропольском крае сроки пыления сорных трав совпадают с концентрацией *Alternaria*, *Cladosporium*: их показатели самые высокие с июля по сентябрь [26]. С 1991 по 2000 г. заболеваемость поллинозом детей в Ставропольском крае увеличилась в 5 раз, а в спектре сенсibilизации доминировала пыльца амброзии (100%), затем – полыни (50,2%), лебеды (46,8%), злаковых трав (38,2%) и деревьев (2,6%) [27].

В Республике Дагестан заболеваемость АР выше в равнинной местности по сравнению с горной, а заболеваемость БА в 2009 г. составляла 384 на 100 тыс. взрослого населения (0,39%), что было в 10 раз ниже показателя истинной распространенности БА (8,3%) [28].

По данным М.С. Шогеновой, в 2005 г. в Кабардино-Балкарской Республике аллергическими заболеваниями страдало 461,5 человека на 10 000 населения среди взрослых и 323,6 – на 10 000 населения среди детей, а уровень заболеваемости БА составил 165,8 на 10 000 взрослого населения и 118,4 на 10 000 детского населения [29]. При этом у больных БА наиболее часто выявлена сенсibilизация к клещам *Dermatophagoides pteronyssinus* (в 95,7% случаев), шерсти овцы (81,1%) и перу подушек (72,2%), а у больных, страдающих поллинозом, основными причинно-значимыми аллергенами была пыльца сложноцветных, хотя сенсibilизация к пыльце амброзии обнаружена лишь у 29,7% [29].

Эпидемиологические данные, касающиеся распространенности респираторной аллергии в Чеченской Республике из-за известных социально-политических причин конца XX и начала XXI века в научной литературе отсутствовали. Лишь в 2016 г. появились первые такие результаты, которые показали, что доминирующей причиной обращений

больных к аллергологу в городе Урус-Мартан были такие заболевания, как САРК (63,6%; n=538) и БА (22,1%; n=187), затем – персистирующий АР (12,9%; n=109), пациентов с другими формами аллергических заболеваний в сочетании с респираторной аллергией было меньше (10,5%) (см. таблицу) [30, 31]. Частота обращаемости больных Чечни соответствовала спектру сенсibilизации к ингаляционным аллергенам: по данным кожных проб, чаще всего была обнаружена гиперчувствительность к пыльцевым аллергенам злаковых и к клещам домашней пыли *D. pteronissinus* и/или *D. farinae*: 51,1 и 52,5% соответственно (см. таблицу).

**Таблица. Демографические и клинические показатели у пациентов с респираторной аллергией в Чеченской Республике (n=845)**

Пациенты: n=845	%	95% ДИ*
Возраст (годы): средний – 29,1		Диапазон 4–68 лет
Мужчины (n=350)	41,4	0,38–0,44%
Женщины (n=495)	58,6	0,55–0,61%
САРК, n=538	63,6	61,2–67,7%
БА, n=187	22	19,4–25,1%
АР, n=109	12,9	10,7–15,3%
Другие (n=89)	10,5	7,5–11,5%

Примечание. \* ДИ – доверительный интервал.

Однако одновременная сенсibilизация к этим двум аллергенам встречалась крайне редко [31]. Почти с одинаковой частотой выявлена сенсibilизация к грибковым и эпидермальным аллергенам (8,4%; n=71; и 8,7%; n=74 соответственно) и крайне редко – к тараканам (0,71%; n=6) [31]. При этом у больных, проживающих в Чечне, почти в 3 раза реже, чем в соседних регионах, встречалась клинически значимая сенсibilизация к пыльце амброзии и полыни: у 26,6% (95% ДИ 23,7–29,7%) и 20,7% (95% ДИ 18–23,6%) соответственно. Хотя первые упоминания о появлении амброзии полыннолистной в Чечне относятся к 1980 г. (определитель «Флора Северного Кавказа»), по мнению А.А. Терекбаева, амброзия обосновалась на ее территории еще раньше – в 1950-х годах, а в настоящее время массово внедрилась в равнинную, предгорную зоны и даже в горы республики [32].

На территории Крыма амброзия распространена в основном в степных районах полуострова (основные очаги амброзии – Симферополь, Джанкой), тогда как на Южном берегу ее практически нет, поскольку проникновению пыльцы и семян амброзии препятствуют горы [33]. Цветение амброзии

начинается с середины августа и длится по сентябрь включительно, повсеместно в Крыму встречаются полынь и широко распространены также злаковые травы: мятлик, тимофеевка, райграс. Причиной поллиноза в зимне-весенний период года (март-апрель), как показало исследование С.Н. Беляевой и М.И. Говорун, является пыльца кипариса [33]. Причем в большинстве случаев клинические проявления аллергии отмечались у больных в возрасте старше 36–55 лет (53%), редко – у детей 9–15 лет ( $3 \pm 1,8\%$  случаев). Другая особенность аллергии к кипарису – время формирования САРК: у коренных жителей в среднем оно составляло  $15 \pm 0,9$  года, тогда как у прибывших на проживание в Крым из других регионов сроки формирования поллиноза составляли 5–7 лет.

Таким образом, различия в сенсибилизации при респираторной аллергии могут быть связаны с региональными особенностями окружающей среды, климатогеографическими факторами, биологическим видами растений, социально-бытовыми условиями проживания больных и т. п. [14, 29–34].

В последние годы большое внимание уделяется международным проектам по аэропаллинологии, включая АПА, а также разработке инновационных стратегий лечения аллергических заболеваний с использованием рекомбинантных компонентов пыльцевых аллергенов для АСИТ [13, 34].

#### Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

#### Информация о конфликте интересов

Автор заявляет, что она не имеет конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Флетчер Р, Флетчер С, Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа-сфера. 2004;352 [Fletcher R, Fletcher S, Vagner E. Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatel'noy meditsiny. M.: Mediasfera. 2004;352 (In Russ.)].
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma; 2018. Available at <http://www.ginasthma.org>.
3. Орехова ОЮ, Федотова НВ, Готовчикова АА, Лузан ЕС. Распространенность сезонного аллергического ринита в Краснодарском крае, вызванного цветением сорных трав, и способы борьбы с амброзией полыннолистной. Межрегиональный форум с международным участием «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (30 мая – 01 июня 2016 г., Казань). Российский Аллергологический Журнал. 2016;(3):103 [Orekhova OYu, Fedotova NV, Gotovchikova AA, Luzan ES. The prevalence of seasonal allergic rhinitis in the Krasnodar Territory, caused by the flowering of weeds, and ways of dealing with ambrosia wormwood. Interregional forum with international participation «Clinical immunology and allergology – interdisciplinary problems» (May 30 – June 1, 2016, Kazan). Russian Journal of Allergy. 2016;(3):103 (In Russ.)].
4. Садовническая ЛТ. Амброзийный поллиноз у детей. Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2002;45 [Sadovnichaya LT. Ambroziynny pollinoz u detey. Avtoref. dis. d-ra med. nauk. M., 2002;45 (In Russ.)].
5. Багамаева ЗГ. Поллиноз у детей и подростков в Республике Дагестан. Автореф. дис. канд. мед. наук. Астрахань, 2010;21 [Bagamayeva ZG. Pollinoz u detey i podrostkov v Respublike Dagestan. Avtoref. dis. kand. med. nauk. Astrakhan', 2010;21 (In Russ.)].
6. Бурдули НН, Гатагонова ТМ, Кцова СА. Региональные особенности сенсибилизации больных с поллинозом в Республике Северная Осетия – Алания. Владикавказский медико-биологический вестник. 2015;(30):101-104 [Burduli NN, Gatagonova TM, Ktsoyeva SA. Regional'nyye osobennosti sensibilizatsii bol'nykh s pollinozom v Respublike Severnaya Osetiya – Alaniya. Vladikavkazskiy mediko-biologicheskii vestnik. 2015;(30):101-104 (In Russ.)].
7. Ильина НИ. Аллергия – это междисциплинарная проблема. Только на стыке специальностей можно достичь успеха в ее лечении. Эффективная фармакотерапия, аллергология и иммунология. 2012;(2):2-5 [Ilina NI. Allergiya – eto mezhdistsiplinarnaya problema. Tol'ko na styke spetsial'nostey mozhno dostich' uspekha v yeye lechenii. Effektivnaya farmakoterapiya, allergologiya i immunologiya. 2012;(2):2-5 (In Russ.)].
8. Дыбунова ЕЛ. Влияние экологических факторов на аллергическую заболеваемость детского населения Российской Федерации. Автореф. канд. биолог. наук. М., 2008;209 [Dybunova EL. Vliyaniye ekologicheskikh faktorov na allergicheskuyu zabolovayemost' detskogo naseleniya Rossiyskoy Federatsii. Avtoref. kand. biolog. nauk. M., 2008;209 (In Russ.)].
9. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS, Galkin DV, Manakov LG, Antonini P et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;12:963-974. DOI: 10.2147/copd.s67283 5.
10. Belleviskiy A. GARD in Russia. Geneva: World Health Organization; Accessed July 17, 2014]. Available from: [http://www.who.int/gard/news\\_events/GARD%20in%20Russia.pdf](http://www.who.int/gard/news_events/GARD%20in%20Russia.pdf).
11. Ehrenfeld JG. Ecosystem consequences of biological invasions. Ann Rev Ecology Evol Systematics. 2010;41:59-80. DOI: 10.1146/annurev-ecolsys-102209-144650.
12. Reznik SY. Common ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L.) in Russia: spread, distribution, abundance, harmfulness and control measures. Ambrosie. The first international ragweed review, 26. Available at: [http://www.zin.ru/labs/expent/pdfs/Reznik\\_2009\\_Ambrosia.pdf](http://www.zin.ru/labs/expent/pdfs/Reznik_2009_Ambrosia.pdf).
13. Chen KW, Marusciac L, Tamas PT, Valenta R, Panaitescu C. Ragweed Pollen Allergy: Burden, Characteristics, and Management of an Imported Allergen Source in Europe. Int Arch Allergy Immunol. 2018;176:163-180. DOI: 10.1159/000487997.
14. Chapman D, Makra L, Albertini R, Bonini M, Páldy A, Rodinkova V et al. Modelling the introduction and spread of non-native species: International trade and climate change drive ragweed invasion. Global Change Biology. 2016;22:3067-3079. DOI: 10.1111/gcb.13220.
15. Виноградова ЮК, Майоров СР, Хорун ЛВ. Черная книга флоры Средней России (Чужеродные виды растений в

- экосистемах Средней России). Отв. ред. Ю.Ю. Дгебуадзе; науч. ред. А.С. Демидов; РАН, ГБС им. Цицина; Секция инвазий чужеродных видов Комиссии РАН по сохранению биол. разнообразия; Программа фонд. иссл. Президиума РАН «Биоразнообразия и динамика генофондов». М.: Геос. 2009:127 [Vinogradova YK, Mayorov SR, Khorun LV. Chornaya kniga flory Sredney Rossii (Chuzherodnyye vidy rasteniy v ekosistemakh Sredney Rossii). Отв. ред. Yu. Yu. Dgebuadze; nauch. red. A.S. Demidov; RAN, GBS im. Tsitsina; Sektsiya invaziy chuzherodnykh vidov Komissii RAN po sokhraneniyu biol. Raznoobraziya; Programma fund. issl. Prezidiuma RAN «Bioraznoobrazie i dinamika genofondov». М.: Geos. 2009:127 (In Russ.)].
16. Остроумов АИ. К фармакологии амброзии полынно-листной. Фармакология и токсикология. 1964;(5):568-571 [Ostroumov AI. K farmakologii ambrozii polynnolistnoy. Farmakologiya i toksikologiya. 1964;(5):568-571 (In Russ.)].
  17. Шамгунова БА, Заклякова ЛВ. Эпидемиология поллинозов: факты, основные тенденции. Астраханский медицинский журнал. 2010;(5):10-18 [Shamgunova BA, Zaklyakova LV. Epidemiologiya pollinozov: fakty, osnovnyye tendentsii. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal. 2010;(5):10-18 (In Russ.)].
  18. Ракова КА. Поллинозы города Ростова-на-Дону. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Краснодар. 1977:21 [Rakova KA. Pollinozy goroda Rostova-na-Donu. Avtoref. diss. kand. med. nauk. Krasnodar. 1977:21 (In Russ.)].
  19. Трофименко СЛ, Ракова КА. Заболеваемость поллинозом в Ростове-на-Дону. Российская ринология. 2015;(23):36-39 [Trofimenko SL, Rakova KA. Zabolovayemost' pollinozom v Rostove-na-Donu. Rossiyskaya rinologiya. 2015;(23):36-39 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/rosrino201523136-39.
  20. Маругин ИВ, Чепурная ММ, Волков АГ. Распространенность аллергического ринита по результатам использования стандартного международного протокола ISAAC в Ростовской области. Российский Аллергологический Журнал. 2009;(3):39-44 [Marugin IV, Chepurnaya MM, Volkov AG. The prevalence of allergic rhinitis as a result of using the standard international protocol ISAAC in the Rostov region Russian Journal of Allergy. 2009;(3):39-44 (In Russ.)].
  21. Шамгунова БА. Клинико-эпидемиологические и иммуногенетические особенности пыльцевой аллергии в Астраханской области. Автореф. дис. д-ра мед. наук. Саратов. 2011:43. Доступно по ссылке: <http://www.dissercat.com/content/> [Shamgunova BA. Kliniko-epidemiologicheskiye i immunogeneticheskiye osobennosti pyl'tsevoy allergii v Astrakhanskoy oblasti. Saratov. 2011:43. <http://www.dissercat.com/content/> (In Russ.)].
  22. Шамгунова БА, Левитан БН, Сартова АР. Распределение четырехлокусных гаплотипов H1a -a-b-drb1-dqb1 у больных пыльцевой аллергией. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015;(1):60-63 [Shamgunova BA, Levitan BN, Sartova AR. Raspredeleniye chetyrehlokusnykh gaplotipov H1a -a-b-drb1-dqb1 u bol'nykh pyl'tsevoy allergiyey. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2015;(1):60-63 (In Russ.)].
  23. Вершинина СА. Влияние состояния окружающей среды города Волгограда на здоровье человека. Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию образования ВолГАУ. Научные основы стратегии развития АПК и сельских территорий в условиях ВТО. 2014:6-9 [Vershinina SA. Vliyaniye sostoyaniya okruzhayushchey sredy goroda Volgograda na zdorov'ye cheloveka. Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchonnoy 70-letiyu obrazovaniya VolGAU. Nauchnyye osnovy strategii razvitiya APK i sel'skikh territoriy v usloviyakh VTO. 2014:6-9 (In Russ.)].
  24. Гагагонова ТМ, Хутиева ЛМ, Бурнацева ИБ, Кцоева СА, Осипова ЛВ, Гаджинова ЛД и соавт. Распространенность аллергических болезней дыхательных путей среди взрослого населения Республики Северная Осетия – Алания. Владикавказский медико-биологический вестник. 2012;(22):93-97 [Gatagonova TM, Khutiyeva LM, Burnatseva IB, Ktsoyeva SA, Osipova LV, Gadzhinova LD et al. Rasprostranennost' allergicheskikh bolezney dykhatel'nykh putey sredi vzroslogo naseleniya Respubliki Severnaya Osetiya – Alaniya. Vladikavkazskiy mediko-biologicheskii vestnik. 2012;(22):93-97 (In Russ.)].
  25. Цораева ЮР. Клинико-иммунологические проявления аллергических болезней у детей, проживающих в республике Северная Осетия – Алания. Автореф. канд. мед. наук. М., 2008:123 [Tsorayeva YuR. Kliniko-immunologicheskiye proyavleniya allergicheskikh bolezney u detey, prozhivayushchikh v respublike Severnaya Osetiya – Alaniya. Avtoref. kand. med. nauk. M., 2008:123 (In Russ.)].
  26. Цыпуштанова ММ. Аэропаллинологический мониторинг. Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки: сб. ст. по мат. X междунар. студ. науч.-практ. конф. № 10. [Tsyushtanova MM. Aeropalinologicheskii monitoring. Nauchnoye soobshchestvo studentov XXI stoletiya. Yestestvennyye nauki: sb. st. po mat. X mezhdunar. stud. nauch.-prakt. konf. № 10 (In Russ.)].
  27. Шамгунова БА, Заклякова ЛВ. Эпидемиология поллинозов: факты, основные тенденции. Астраханский медицинский журнал. 2010;(2):10-18 [Shamgunova BA, Zaklyakova LV. Epidemiologiya pollinozov: fakty, osnovnyye tendentsii. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal. 2010 (2):10-18 (In Russ.)].
  28. Надирова ЗА, Гаджиева ТА, Хачиров ДГ, Баширова СБ. Распространенность симптомов бронхиальной астмы по природно-климатическим зонам сельской местности Дагестана. Вестник новых медицинских технологий. 2009;(3):209 [Nadirova ZA, Gadzhieva TA, Khachirov DG, Bashirova SB. Rasprostranennost' simptomov bronkhial'noy astmy po prirodno-klimaticheskim zonam sel'skoy mestnosti Dagestana. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;(3):209 (In Russ.)].
  29. Шогенова МС. Аллергопатология в Кабардино-Балкарской Республике (клинико-иммунологическая и аллергологическая характеристика, оптимизация лечения). Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2005:223 [Shogenova MS. Allergopatologiya v Kabardino-Balkarskoy Respublike (kliniko-immunologicheskaya i allergologicheskaya kharakteristika, optimizatsiya lecheniya). Avtoref. dis. d-ra med. nauk. M., 2005:223 (In Russ.)].
  30. Macharadze D, Janaeva H, Avilov K. Ragweed allergy in the south of Russia – in the Chechen Republic. Georgian Med News. 2017;266:93-99 [(In Russ.)].
  31. Янаева ХА, Мачарадзе ДШ, Авиллов КК. Сезонный аллергический ринит: локальные особенности. Лечащий



- врач. 2018;(3):73-76 [Yanayeva NA, Macharadze DSh, Avilov KK. Sezonnuy allergicheskiy rinit: lokal'nyye osobennosti. Lechashchiy vrach. 2018;(3):73-76 (In Russ.)].
32. Терекбаев АА. Борьба с амброзией – задача не одного года. Защита и карантин растений. 2015;(1):46 [Terekbayev AA. Bor'ba s ambroziyey – zadacha ne odnogo goda. Zashchita i karantin rasteniy. 2015;(1):46 (In Russ.)].
33. Беляева СН, Говорун МИ. Поллиноз к кипарису на Южном берегу Крыма. Иммунопатология, Аллергология, Инфектология. 2008;(3):39-43 [Belyayeva SN, Govorun MI. Pollinoz k kiparisu na Yuzhnom beregu Kryma. Immunopatologiya, Allergologiya, Infektologiya. 2008;(3):39-43 (In Russ.)].
34. Thalmann D, Kikodze D, Khutsishvili M, Kharazishvili D, Guisan A, Broennimann O et al. Areas of high conservation value in Georgia: Present and future threats by invasive alien plants. *Biological Invasions*. 2015;17:1041-1054. DOI: 101002/ece34005.

Статья поступила 25.12.2018 г., принята к печати 30.01.2019 г.  
Рекомендована к публикации О.М. Курбачёвой

#### Информационная страница

Мачарадзе Дали Шотаевна, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии РУДН.

#### Дополнительные утверждения

Автор согласна на публикацию представленной работы. Автор подтверждает, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

## SOME FEATURES OF THE PREVALENCE OF RESPIRATORY ALLERGY IN SOUTHERN RUSSIA

Macharadze D.Sh.

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University); 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

*Key words:* prevalence, respiratory allergy, allergic rhinitis, southern region of Russia, pollen of woods, ragweed, mugwort

The review article presents data on the prevalence of respiratory allergy – allergic rhinitis and bronchial asthma in southern Russia, published over the past decades. The dominant role of pollen allergy is shown in almost the entire southern region of Russia. In the Chechen Republic, sensitization to house dust mites and grass pollen was found in patients with respiratory allergy equally (51.1 and 52.5%, respectively), whereas ragweed and mugwort sensitization was 3 times less (26.6 and 20.7%, respectively) compared with the neighboring regions of southern Russia. These data demonstrate climate-geographical, environmental and other regional features in the prevalence of respiratory allergies.



УДК 612.017.3

# КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПИЩЕВЫХ АЛЛЕРГЕНОВ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Пампура А.Н., Варламов Е.Е.

Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

**Ключевые слова:** пищевая аллергия, пищевые аллергены животного происхождения, перекрестная реактивность, компонентная диагностика, сывороточный альбумин, парвальбумин, тропомиозин, липокалин

Продукты животного происхождения обладают наиболее сбалансированным комплексом необходимых нутриентов, поэтому их включение в пищевой рацион оправданно в различные возрастные периоды. Клинические проявления аллергии к данным продуктам крайне разнообразны. Одним из ключевых аспектов обозначенной проблемы является диагностика и оценка вероятности развития перекрестной реактивности. К пищевым продуктам животного происхождения, наиболее часто индуцирующим симптомы, относятся коровье молоко, куриное яйцо, рыба, моллюски, ракообразные, мясо млекопитающих. В представленной статье изложены данные об основных классах пищевых аллергенов животного происхождения, индуцирующих развитие перекрестных аллергических реакций. Описаны синдромы, связанные с перекрестной реактивностью: «птица-яйцо», «кошка-свинина», «рыба-курица» и  $\alpha$ -Gal-синдром/«синдром красного мяса».

Продукты животного происхождения обладают наиболее сбалансированным комплексом нутриентов, необходимых человеку для роста и поддержания оптимальной жизнедеятельности, поэтому их включение в пищевой рацион оправданно в различные возрастные периоды. Причем, несмотря на активное формирование здорового образа жизни, который, в частности, ассоциируется с увеличением относительной доли растительных продуктов в диете, подавляющее большинство блюд как авторской, так и традиционной, в том числе и национальной, кухни связано с ингредиентами животного происхождения. Клинические проявления аллергии к последним крайне разнообразны, и до настоящего времени ведение данной категории больных связано со значительными сложностями. Одним из ключевых аспектов обозначенной проблемы является перекрестная реактивность, диагностика и оценка вероятности развития которой крайне актуальны.

Имплементация достижений молекулярной аллергологии в клиническую практику принципиально изменили подходы к ведению больных с гиперчувствительностью к продуктам животного

происхождения [1]. В частности, в той или иной степени стала возможна оценка рисков развития перекрестной реактивности, опасности введения «новых продуктов», понимание ситуаций риска в случае анафилактических реакций и т. д. Безусловно, клинические проявления аллергических реакций на продукты животного происхождения зависят от физико-химических свойств аллергенов, пищевого рациона, особенностей кулинарной обработки, возраста на момент введения продукта и т. д. [2, 3]. К пищевым продуктам животного происхождения, наиболее часто индуцирующим симптомы, относятся коровье молоко, куриное яйцо, рыба, моллюски, ракообразные, мясо млекопитающих. С другой стороны, особое значение имеют аллергены, вызывающие тяжелые анафилактические реакции. Анафилаксия может возникнуть практически на любой пищевой аллерген, однако на ряд продуктов она возникает более часто и может быть жизнеугрожающей. Причинами последней наиболее часто являются морепродукты, рыба, коровье молоко, яйцо [4, 5].

У больных с подозрением на пищевую аллергию к продуктам животного происхождения важным представляется выделение не только перекрестной реактивности (или ее потенциальной возможности), но и косенсibilизации – наличия одномоментной

*Адрес для корреспонденции*

Пампура Александр Николаевич  
E-mail: apampura1@mail.ru

сенсibilизации к негомологичным аллергенам. Последняя достаточно характерна для сенсibilизации к продуктам животного происхождения, особенно у детей раннего возраста. Необходимо отметить, что косенсibilизация часто не является случайным событием, и существуют определенные закономерности в ее паттернах.

Обычно коровье молоко является первым чужеродным белком, вводимым в диету ребенка, и, следовательно, является одной из наиболее частых причин пищевой аллергии у детей раннего возраста. В связи с этим оценка возможности перекрестной аллергии к молоку других млекопитающих крайне важна. Аллергены коровьего молока делятся на 2 основных класса: казеины ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta$  и  $\kappa$ ) и белки молочной сыворотки ( $\alpha$ -лактоальбумин,  $\beta$ -лактоглобулин, бычий сывороточный альбумин и т. д.). Клинические проявления пищевой аллергии может индуцировать сенсibilизация к любому из перечисленных аллергенов. При этом у большинства детей раннего возраста, особенно с тяжелым течением атопического дерматита (АтД), отмечается сенсibilизация как к казеину, так и к  $\alpha$ -лактоальбумину и  $\beta$ -лактоглобулину [6]. Таким образом, имеет место косенсibilизация к различным молекулам, входящим в состав одного источника — коровьего молока.

Второй по частоте встречаемости пищевой аллергии продукт — куриное яйцо. Аллергены содержатся как в яичном белке, так и в желтке. Основными аллергенами яичного белка являются овальбумин, овомукоид, кональбумин, лизоцим; яичного желтка — альфа-ливетин [7]. Необходимо подчеркнуть, что имеет место достаточно высокий уровень косенсibilизации между аллергенами коровьего молока и куриного яйца. Так, например, у детей с АтД частота выявления косенсibilизации к белкам коровьего молока и аллергену куриного яйца составляет 41% [8]. Хотя перекрестная реактивность между яичным белком и яичным желтком не типична, описаны перекрестные аллергические реакции между протеинами яичного белка и яичного желтка, что обусловлено наличием ряда общих аллергенных детерминант [9]. Существует перекрестная реактивность между куриным яичным белком и яичным белком индейки, утки и гуся [10]. Из клинической практики хорошо известно наличие перекрестных реакций к куриному и перепелиному яйцу. При этом зачастую реакции к последнему развиваются в ближайшие дни после начала его введения в пищевой рацион.

Сенсibilизация и аллергические реакции к мясу встречаются не столь часто в сравнении с коровьим молоком и куриным яйцом. Так, у детей с раннего возраста с АтД сенсibilизация к говядине составляет 21% [8]. Выделяют 2 типа аллергических реакций к мясу: первичные (истинные) аллергические реакции, являющиеся результатом сенсibilизации

к термостабильным аллергенам, и вторичные (перекрестные) [11]. К последним относятся реакции «птица-яйцо», «кошка-свинина», «рыба-курица» и  $\alpha$ -Gal-синдром/«синдром красного мяса» [12].

В последние годы во многих странах увеличивается употребление рыбы, что напрямую связано с наличием в ней сбалансированного состава нутриентов и, в частности, омега-полиненасыщенных жирных кислот. В среднем ежегодно один человек употребляет 20 кг рыбы. Безусловно, это создает условия для увеличения частоты аллергических реакций. Основным аллергеном рыбы является парвальбумин, саркоплазматический белок. Наиболее изучен парвальбумин трески — Gad с 1. Кроме парвальбумина, выделены также другие аллергены рыбы — тропомиозин, коллаген, альдолаза, енолаза, вителлогенин, кальцитонин [3]. За развитие большинства перекрестных аллергических реакций при аллергии к рыбе ответственны 2 аллергена: парвальбумин и тропомиозин.

Аллергены ракообразных и моллюсков (морепродуктов) разделяются на следующие группы: тропомиозин, аргинин киназа, легкая цепь миозина, саркоплазматический кальций-связывающий белок, парамиозин [13, 14].

Прогнозирование развития перекрестных реакций между аллергенами основано на сравнении аминокислотной последовательности [15]. В настоящее время предложено 3 критерия, позволяющих предположить, что протеин обладает потенциальной перекрестной активностью: 1) аминокислотная последовательность совпадает на 50 и более процентов; 2) использование метода «скользящего окна» шириной в 80 аминокислотных остатков показывает >35% идентичности; 3) отмечается точное соответствие 8 аминокислот [16].

В зависимости от строения молекулы, вызывающей образование аллерген-специфических IgE, можно выделить ряд семейств, к которым относятся наиболее значимые пищевые аллергены животного происхождения: казеины, сывороточные альбумины, тропомиозины, липокалины, EF hand domains (табл. 1). Кроме того, ряд пищевых аллергенов животного происхождения достаточно уникален (например, личиночный белок кутикулы A1A, A2B и A3A, хитин-связывающий белок, хитин насекомых [17]).

Казеины представляют собой гидрофобные белки, которые преципитируют под воздействием  $\text{Ca}^{++}$  и входят в состав молока млекопитающих. Казеины, так же как и белки молочной сыворотки, представляют субстрат для развития перекрестных реакций. При этом именно с сенсibilизацией к казеинам связывают более тяжелое, персистирующее течение пищевой аллергии.

Гомологи казеинов, а также других аллергенов коровьего молока присутствуют и в молоке других млекопитающих. Понимание вероятности пере-

Таблица 1. Клиническое значение пищевых аллергенов животного происхождения

Семейство аллергенов	Наиболее распространенные аллергены	Основной источник	Клиническое значение
Казеины	Bos d 8	Молоко млекопитающих	Первичная сенсибилизация к коровьему молоку Перекрестные реакции с молоком других млекопитающих
Сывороточные альбумины	Bos d 6 Fel d 2 Can d 3 Sus s 1 Gal d 5	Перхоть, слюна, мясо млекопитающих	Перекрестные реакции: • коровье молоко – говядина • синдром «кошка-свинина» • синдром «птица-яйцо»
Тропомиозины	Sal s 4 Cra c 1 Hom a 1 Cha f 1 Pen m 1 Cra g 1.01 Der p 10	Рыба, морепродукты, членистоногие	Перекрестные реакции между рыбой и другими морепродуктами, морепродуктами (ракообразные и моллюски) между собой, между рыбой/морепродуктами и другими членистоногими (тараканы, клещи домашней пыли)
Липокалины	Can f 1 Can f 2 Fel d 4	Эпидермис млекопитающих	Первичная сенсибилизация к эпидермальным аллергенам
EF hand domains (парвальбумины)	Gad m 1 Gal d 8	Рыба, мясо птицы	Первичная сенсибилизация к рыбе Синдром «рыба-курица»

крестной аллергии между белками молока различных млекопитающих крайне важно, так как именно с белками коровьего молока связывают развитие первых симптомов пищевой аллергии у детей раннего возраста, и вопрос о диетотерапии в рассматриваемой ситуации особенно актуален (табл. 2). Периодически как в РФ, так и в ряде развитых стран возникают альтернативные предложения по использованию того или иного вида молока (козьего, кобыльего) при аллергии к белкам коровьего молока. При этом сторонники данной тактики ве-

дения больных обычно используют спекулятивные аргументы. Например, в пользу назначения смесей на основе козьего молока часто приводится низкое содержание  $\alpha$ s1-казеина, считающегося, по мнению ряда авторов, основным аллергеном коровьего молока. Вместе с тем другие протеины, входящие в казеиновую фракцию –  $\alpha$ s2,  $\beta$  и  $\kappa$ -казеин – и присутствующие в молоке других млекопитающих, также способны индуцировать развитие аллергических реакций. Показано, что у 85% пациентов выявляется сенсибилизация ко всем 4 фракциям казеина [18].

Таблица 2. Перекрестная реактивность между аллергенами животного происхождения

Продукт	Аллергены	Перекрестная реактивность	Вероятность, реакции, %
Коровье молоко	$\alpha$ -лактоальбумин $\beta$ -лактоглобулин казеин	Молоко других млекопитающих	80–90%
	бычий сывороточный альбумин	Говядина	5–10%
Куриное яйцо	овальбумин, овомукоид, овотрансферрин	Яйцо других видов птиц	Нет точных данных
	$\alpha$ -ливетин	Мясо курицы	5–10%
Рыба	тропомиозин енолаза, альдолаза	Другие виды рыб, морепродукты, членистоногие	50–75%
	парвальбумин, енолаза, альдолаза	Мясо курицы	Нет данных
Морепродукты (моллюски, ракообразные)	тропомиозин	Другие морепродукты, членистоногие	50–75%

Степень гомологии белков молока большинства млекопитающих достаточно высока [19]. Хотя процентное соотношение белков в различных видах молока отличается, все гомологичные аллергены присутствуют в них в количестве, способном индуцировать сенсибилизацию и вызвать те или иные клинические проявления. Данный факт особенно справедлив в отношении козьего, овечьего молока. Так, частота перекрестных реакций между коровьим и козьим молоком составляет (~80–90%), что подтверждено рядом клинических исследований [20–22]. Так, по нашим данным, наличие IgE к аллергену козьего молока присутствует у 83% детей с АтД и сенсибилизацией к аллергену коровьего молока [22]. Данные факты и послужили основанием однозначного вывода о недопустимости их использования в случае аллергии к коровьему молоку [19]. Касаясь возможности использования в этой ситуации верблюжьего и кобыльего молока, с учетом достаточно низкой степени гомологичности их белков с соответствующими протеинами коровьего молока, они могут рассматриваться как альтернатива коровьему молоку только в случае невозможности применения лечебных смесей (высокогидролизных). Следует отметить: верблюжье молоко рекомендовано к применению только у детей старше 2 лет [19].

Сывороточные альбумины (мол. масса 66 кДа) представляют важную группу аллергенов. Сывороточные альбумины являются основными белками плазмы и регулируют осмотическое давление крови, способны связывать воду, катионы, жирные кислоты, гормоны, билирубин, лекарства. Перекрестные реакции между сывороточными альбуминами не так уж часты, что обусловлено относительно низкой (42–46%) их гомологией [15].

Сенсибилизация к сывороточным альбуминам всегда отмечается в сочетании с сенсибилизацией с основными аллергенами и может возникнуть как вследствие перорального употребления продукта, так и ингаляционного поступления аллергенов. Так, ингаляционные аллергены, содержащиеся в перхоти и слюне, аллергены кошки (Fel d 2), собаки (Can d 3), лошади (Equ d 3) и бычий сывороточный альбумин (Bos d 6) способны сенсибилизировать ингаляционно или при употреблении в пищу говядины или коровьего молока соответственно.

Механизм возникновения перекрестной сенсибилизации может зависеть от возраста пациента. Так, перекрестная сенсибилизация к мясу курицы у взрослых развивается в результате первичной сенсибилизации к перу птицы, а у детей – на фоне аллергии к куриному яйцу в детском возрасте [11].

В клинической практике особое внимание привлекает возможность развития перекрестной реактивности к мясу (говядине) у больных с сенсибилизацией к коровьему молоку. Данная перекрестная реактивность наиболее вероятно связана

с сенсибилизацией к бычьему сывороточному альбумину (Bos d 6). Вместе с тем, хотя сенсибилизация к Bos d 6 выявляется у 60% пациентов с аллергией к белкам коровьего молока [23], на употребление говядины реагируют приблизительно 10% пациентов с аллергией к коровьему молоку. Соответственно нельзя исключить и другие варианты. При длительной термической обработке мясных продуктов (например, консервы) вероятность реакции снижается до 2–5%. Следует отметить, что если есть клинически значимая сенсибилизация к говядине, то аллергия к коровьему молоку отмечается в 90% [24].

При синдроме «кошка-свинина» сначала развивается первичная сенсибилизация к сывороточному альбумину кошки (Fel d 2) с последующим развитием аллергических реакций при употреблении в пищу продуктов из свинины, содержащих свиной сывороточный альбумин Sus s 1 [25]. Было установлено, что у 23% пациентов с аллергией к перхоти кошки выявляются специфические IgE к Fel d 2, из них у более половины выявлялась сенсибилизация к Sus s 1 [26]. Данный синдром редок – только у 1–5% пациентов с аллергией на кошку развивается пищевая аллергия на свинину [15]. Данное состояние практически не встречается у детей раннего возраста, а de facto имеет место после 8 лет с преобладанием у взрослых. Симптомы отмечаются не всегда после каждого употребления свинины и чаще возникают в случае употребления недостаточно термически обработанного продукта. Реакция развивается в течение 30–45 мин и может возникнуть уже во время еды в виде зуда в ротовой полости. Часто выражены симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта – колики, спастические боли. Возможно развитие крапивницы и анафилаксии. Вероятно, постоянная экспозиция аллергена кошки является важным фактором в поддержании сенсибилизации. Об этом свидетельствует тот факт, что у части больных возможно развитие толерантности [25].

Сенсибилизация к альфа-ливетину (сывороточный альбумин цыпленка, являющийся основным аллергеном куриного желтка, Gal d 5) лежит в основе перекрестной реактивности к мясу курицы, а также перекрестной реактивности с аллергенами пера и перхоти домашней птицы и может манифестировать синдромом «птица-яйцо» (bird-egg syndrome) [11].

Тропомиозин – фибриллярный белок, состоящий из двух перевитых  $\alpha$ -спиралей. Тропомиозин связывается в единый комплекс с F-актином в области изгиба молекулы, обеспечивая его стабильность. Тропомиозин участвует в регуляции взаимодействия актина с миозином. В настоящее время известно, что тропомиозин является аллергеном в 64 источниках. При этом 49 из них представляют пищевые аллергены, которые идентифицированы у ракообразных, моллюсков и круглых червей (*Anisakis simplex*). Молекула тропомиозина беспозвоночных



высококонсервативна, что и вызывает высокую перекрестную реактивность. Главная аллергенная молекула ракообразных Pen m 1 относится к семейству тропомиозинов и обладает высокой перекрестной реактивностью внутри белкового семейства. Тропомиозин представляется основным аллергеном, ответственным за перекрестные реакции между рыбой и другими морепродуктами (моллюсками, ракообразными, иглокожими) [14], морепродуктами (ракообразные и моллюски) между собой и между рыбой/морепродуктами и другими членистоногими, в частности с насекомыми (тараканами) и клещами домашней пыли [13].

Тропомиозин позвоночных обычно рассматривается как неаллергенная молекула. Однако у некоторых видов рыб (например, мозамбикской тилапии) он рассматривается как аллерген [13]. Кроме того, достаточно значима роль тропомиозина и как ингаляционного аллергена.

Семейство белков липокалинов представляет наибольшую группу аллергенов [26]. Липокалины представляют собой гидрофобные транспортные молекулы (переносчики липидов, стероидов, феромонов, ретиноидов и т. д.). В настоящее время известно 25 аллергенов — липокалинов, подавляющее большинство из них относятся к ингаляционным и, в частности, к эпидермальным аллергенам млекопитающих (собаки Can f 1, Can f 2, кошки Fel d 4, коровы Bos d 2). Большинство липокалинов являются основными (главными) аллергенами. Липокалины имеют высокую степень гомологии (70–87%) [27], и обычно существует достаточно высокий (30–50%) риск перекрестной реактивности между липокалинами различных млекопитающих.

По сути дела, единственным пищевым аллергеном липокалинов является Bos d 5 β-лактоглобулин — липокалин коровьего молока. Сенсибилизация к последнему достаточно часта у детей с аллергией к белкам коровьего молока и составляет 75% [6]. Информации о перекрестной реактивности между β-лактоглобулином коровьего молока и липокалинами перхоти животных до настоящего времени нет. В этой связи появившиеся рекомендации по элиминации коровьего молока у больных с сенсибилизацией к липокалинам перхоти пушных животных не аргументированы. Более того, нет информации об аллергенных свойствах β-лактоглобулинов молока других млекопитающих.

EF hand суперсемейство — большая группа кальций-связывающих протеинов, структура которых представляет собой две α-спирали, соединенные петлей (обычно 12 аминокислотных остатков). Биологическая функция этих протеинов — передача кальциевого сигнала, транспорт кальция. К этому суперсемейству относятся 74 аллергена, из них 47 — пищевых. В EF hand суперсемейство включены несколько групп аллергенов, которые, в

частности, могут быть животного происхождения: тропонин С ракообразных [28]; саркоплазматический кальций-связывающий протеин [29]; легкая цепь миозина ракообразных [28].

Наиболее известный пищевой аллерген из этой группы парвальбумин (протеин с молекулярной массой 12 кДа) находится в быстро сокращающихся мышцах позвоночных и связывает кальций во время мышечной релаксации. Это главный аллерген рыбы, обладающий высокой перекрестной реактивностью между различными видами рыбы и вызывающий IgE-ответ у большинства пациентов. Есть предположение, что вероятность развития перекрестных реакций зависит от активности видоспецифических эпитопов [30]. Так, у пациентов с аллергией к лососевым рыбам аллерген-специфические IgE были обнаружены только к парвальбумину лосося [31]. Выделяют α- и β-парвальбумины, α-парвальбумины находятся в мышцах амфибий (Ran e 1, Ran e 2) и хрящевых рыб, в то время как β-парвальбумины присутствуют в мышцах костистых рыб. Подробный клинический анализ перекрестной реактивности костных и хрящевых рыб не проводился. Однако мясо ряда акул было рекомендовано как гипоаллергенное в связи с низкой перекрестной реактивностью между их α-парвальбумином и β-парвальбумином [32].

Куриный парвальбумин, α-изоформа, идентифицирован как аллерген куриного мяса с перекрестной реактивностью с аллергенами рыбы (синдром «рыба-курица» [33]. При данном синдроме отмечается перекрестная реакция с альфа-парвальбумином куриного мяса Gal d 8. Интересно, что аллерген Gal d 8 был обнаружен в куриных крыльях и ножках, как в сырых, так и термически обработанных, и не выявлялся в куриных грудках [33]. Авторами было сделано предположение, что у пациентов с аллергией к куриному мясу могут быть разные реакции при употреблении крыльев/ног и грудок. В целом общая степень перекрестной реактивности между β-парвальбуминами рыбы и α-парвальбуминами куриного мяса оценивается как умеренная, однако необходимы дополнительные исследования.

Кроме парвальбумина, в перекрестных реакциях участвуют другие аллергены рыбы — альдолаза и енолаза. Была показана высокая степень гомологии данных протеинов у трески, лосося и тунца. Перекрестная реактивность между енолазами и альдолазами рыбы ниже, чем перекрестная реактивность между парвальбуминами. Сделано предположение, что сенсибилизация к этим аллергенам лучше отражает наличие истинной аллергии к рыбе. Енолаза и альдолаза рыбы (Gad m 2 и Gad m 3) также обладают перекрестной активностью с енолазой и альдолазой куриного мяса — Gal d 9 и Gal d 10 соответственно, и участвуют в развитии синдрома «рыба-курица» [33].

В последнее время большое внимание привлекает  $\alpha$ -Gal-синдром или «синдром красного мяса» (red meat syndrome).  $\alpha$ -Gal-синдром является вариантом перекрестной аллергии к мясным продуктам. Причиной развития  $\alpha$ -Gal-синдрома является сенсибилизация к олигосахариду, состоящему из 2 молекул галактозы и являющемуся компонентом гликопротеинов млекопитающих [34]. Первичная сенсибилизация развивается после укуса рядом клещей [35, 36]. В последующем после употребления красного мяса или мясных субпродуктов (например, почек) развиваются, как правило, отсроченные (3–6 ч) аллергические реакции в виде крапивницы, ангиоотека, гастроинтестинальных симптомов, анафилаксии [35].

Определить аллерген-специфические IgE к парвальбуминам (Bos d 6, Can f 3, Equ s 3, Fel d 2) и тропомиозину как пищевых, так и ингаляционных аллергенов (Ani s 3, Pen m 1, Bla g 7, Der p 10) в настоящий момент можно с использованием технологии ISAC, в основе которой лежит реакция иммунохемилюминесценции на иммунном твердофазном аллергочипе.

Таким образом, пищевая аллергия к продуктам животного происхождения может сопровождаться теми или иными перекрестными реакциями. Риск развития перекрестных аллергических реакций в значительной степени зависит от наличия сенсибилизации к конкретным аллергенам. Применение метода компонентной аллергодиагностики позволяет объективизировать оценку вероятности развития перекрестных аллергических реакций и, следовательно, выбрать оптимальную тактику ведения пациента.

#### Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Fedenko E, Elisyutina O, Shtyrbul O, Khaitov M, Pampura A, Valenta R, Lupinek C. Microarray-based IgE serology improves management of severe atopic dermatitis in two children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016;27:645-649. DOI: 10.1111/pai.12572.
- Пампура АН, Варламов ЕЕ, Конюкова НГ. Пищевая аллергия у детей раннего возраста. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016;(3):152-157 [Pampura AN, Varlamov EE, Konyukova NG. Pishchevaya allergiya u detej rannego vozrasta. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2016;(3):152-157].
- Ebisawa M, Ballmer-Weber BK, Vieths S, Wood RA. Food Allergy: Molecular Basis and Clinical Practice. *Chem Immunol Allergy*. 2015;101:152-161. DOI: 10.1159/000375508.
- Esakova NV, Treneva MS, Okuneva TS, Pampura AN. Food Anaphylaxis: Reported Cases in Russian Federation Children. *American Journal of Public Health Research*. 2015;3:187-191. DOI: 10.12691/ajphr-3-5-2.
- Waserman S, Bégin P, Watson W. IgE-mediated food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(Suppl 2):55. DOI: 10.1186/s13223-018-0284-3.
- Варламов ЕЕ, Пампура АН, Окунева ТС. Взаимосвязь профиля сенсибилизации к белкам коровьего молока с тяжестью клинических манифестаций атопического дерматита и наличием множественной непереносимости пищевых белков у детей раннего возраста. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2018;(2):36-38 [Varlamov EE, Pampura AN, Okuneva T.S. Vzaimosvyaz' profilya sensibilizacii k belkam korov'ego moloka s tyazhest'yu klinicheskikh manifestacij atopicheskogo dermatita i nalichiem mnozhestvennoj neperenosimosti pishchevyh belkov u detej rannego vozrasta. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2018;(2):36-38].
- Urisu A, Kondo Y, Tsuge I. Hen's Egg Allergy. *Chem Immunol Allergy*. 2015;101:124-130. DOI: 10.1159/000375416.
- Варламов ЕЕ, Пампура АН, Окунева ТС. Взаимосвязь сенсибилизации к пищевым аллергенам и тяжести атопического дерматита у детей раннего возраста. *Российский Аллергологический Журнал*. 2008;(5):19-24 [Varlamov EE, Pampura AN, Okuneva T.S. Vzaimosvyaz' sensibilizacii k pishchevym allergenam i tyazhesti atopicheskogo dermatita u detej rannego vozrasta. *Rossiiskij Allergologicheskij Zhurnal*. 2008;(5):19-24].
- Norgaard A, Bindslev-Jensen C, Poulsen LK. IgE binding to egg white and yolk are due to common and distinct allergens. *Allergy Clin Im News*. 1994;2:445-448.
- Mine Y, Yang M. Recent advances in the understanding of egg allergens: basic, industrial, and clinical perspectives. *J Agric Food Chem*. 2008;56:4874-4900. DOI: 10.1021/jf8001153.
- Hemmer W, Klug C, Swoboda I. Update on the bird-egg syndrome and genuine poultry meat allergy. *Allergo J Int*. 2016;25:68-75.
- Wilson JM, Platts-Mills TAE. Meat allergy and allergens. *Mol Immunol*. 2018;100:107-112. DOI: 10.1016/j.molimm.2018.03.018.
- Thalayasingam M, Lee BW. Fish and shellfish allergy. *Chem Immunol Allergy*. 2015;101:152-161. DOI: 10.1159/000375508.
- Khora SS. Seafood-Associated Shellfish Allergy: A Comprehensive Review. *Immunol Invest*. 2016;456:504-530. DOI: 10.1080/08820139.2016.1180301.
- Hilger C, van Hage M, Kuehn A. Diagnosis of Allergy to Mammals and Fish: Cross-Reactive vs. Specific Markers. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17:64. DOI: 10.1007/s11882-017-0732-z.
- Goodman RE, Ebisawa M, Ferreira F, Sampson HA, van Ree R, Vieths S et al. Allergen Online: a peer-reviewed, curated allergen database to assess novel food proteins for potential cross-reactivity. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60:1183-1198. DOI: 10.1002/mnfr.201500769.
- De Gier S, Verhoeckx K. Insect (food) allergy and allergens. *Mol Immunol*. 2018;100:82-106. DOI: 10.1016/j.molimm.2018.03.015.
- Bernard H, Créminon C, Yvon M, Wal JM. Specificity of the human IgE response to the different purified caseins in allergy to cow's milk proteins. *Int Arch Allergy Immunol*. 1998;115(3):235-244.
- World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:1-125. DOI: 10.1097/VOX.0b013e3181defeb9.
- Vita D, Passalacqua G, Di Pasquale G, Caminiti L, Crisafulli G, Rulli I, Pajno GB. Ass's milk in children with atopic dermatitis and cow's milk allergy: crossover comparison with goat's milk. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:594-598.
- Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. Allergenicity of goat's milk in

- children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:1191-1194.
22. Варламов ЕЕ, Окунева ТС, Пампура АН. Взаимосвязь сенсibilизации к аллергенам коровьего и козьего молока у детей с atopическим дерматитом. *Российский Аллергологический Журнал.* 2013;(2):60-64 [Varlamov EE, Okuneva TS, Pampura AN. Vzaimosvyaz' sensibilizacii k allergenam korov'ego i koz'ego moloka u detej s atopicheskim dermatitom. *Rossiiskij Allergologicheskij Zhurnal.* 2013;(2):60-64].
  23. Restani P, Ballabio C, Di Lorenzo C, Tripodi S, Fiocchi A. Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events. *Anal Bioanal Chem.* 2009;395:47-56. DOI: 10.1007/s00216-009-2909-3.
  24. Martelli A, De Chiara A, Corvo M, Restani P, Fiocchi A. Beef allergy in children with cow's milk allergy; cow's milk allergy in children with beef allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89:38-43.
  25. Posthumus J, James HR, Lane CJ, Matos LA, Platts-Mills TA, Commins SP. Initial description of pork-cat syndrome in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:923-925. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.665.
  26. Hilger C, Kohnen M, Grigioni F, Lehnert C, Hentges F. Allergic cross-reactions between cat and pig serum albumin. Study at the protein and DNA levels. *Allergy.* 1997;52:179-187.
  27. Chruszcz M, Mikolajczak K, Mank N, Majorek KA, Porebski PJ, Minor W. Serum albumins-unusual allergens. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1830:5375-5381. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.06.016.
  28. Pedrosa M, Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Quirce S. Shellfish Allergy: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;49:203-216. DOI: 10.1007/s12016-014-8429-8.
  29. Ayuso R, Grishina G, Ibanez MD, Blanco C, Carrillo T, Bencharithiwong R, Sanchez S, Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Sarcoplasmic calcium-binding protein is an EF-hand-type protein identified as a new shrimp allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:114-120. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.04.016.
  30. Van Do T, Elsayed S, Florvaag E, Hordvik I, Endresen C. Allergy to fish parvalbumins: studies on the cross-reactivity of allergens from 9 commonly consumed fish. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:1314-1320.
  31. Kuehn A, Hutt-Kempfe E, Hilger C, Hentges F. Clinical monosensitivity to salmonid fish linked to specific IgE-epitopes on salmon and trout beta-parvalbumins. *Allergy.* 2011;66:299-301. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02463.x.
  32. Calderon-Rodriguez S, Pineda F, Perez R, Munoz C. Tolerability to dogfish in children with fish allergy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016;44:167-169. DOI: 10.1016/j.aller.2015.05.007.
  33. Kuehn A, Codreanu-Morel F, Lehnert-Weber C, Doyen V, Gomez-Andre SA, Bienvenu F et al. Cross-reactivity to fish and chicken meat – a new clinical syndrome. *Allergy.* 2016;71:1772-1781. DOI: 10.1111/all.12968.
  34. Fischer J, Yazdi AS, Biedermann T. Clinical spectrum of  $\alpha$ -Gal syndrome: from immediate-type to delayed immediate-type reactions to mammalian innards and meat. *Allergo J Int.* 2016;25:55-62.
  35. Wong XL, Sebaratnam DF. Mammalian meat allergy. *Int J Dermatol.* 2018;57:1433-1436. DOI: 10.1111/ijd.14208.
  36. Apostolovic D, Tran TA, Starkhammar M, Sánchez-Vidaurre S, Hamsten C, Van Hage M. The red meat allergy syndrome in Sweden. *Allergo J Int.* 2016;25:49-54. DOI: 10.1007/s40629-016-0098-0.

Статья поступила 16.01.2019 г., принята к печати 30.01.2019 г.  
Рекомендована к публикации Е.С. Феденко

#### Информационная страница

Пампура Александр Николаевич, доктор медицинских наук, зав. отделением аллергологии и клинической иммунологии обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Варламов Евгений Евгеньевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения аллергологии и клинической иммунологии обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

## THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF FOOD ANIMAL ALLERGENS

Pampura A.N., Varlamov E.E.

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Separated Structural Unit «Clinical Research Institute of Pediatrics», Ministry of Health of Russian Federation; 2, Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russian Federation

**Key words:** food allergies, food animal allergens, cross-reactivity, component diagnostics, serum albumin, parvalbumin, tropomyosin, lipocalin

Animal foods products contain the most balanced complex of essential nutrients. The clinical manifestations of allergy to these products are varied. Key aspect of this problem is diagnostics and assessment of cross-reactivity. The food animal products that more often induce symptoms include cow's milk, hen's egg, fish, mollusks, crustaceans, mammalian meat. Data on the main classes of food animal allergens inducing the development of cross-allergic reactions as well as syndromes associated with cross-reactivity like «bird-egg», «cat-pork», «fish-chicken» and  $\alpha$ -Gal-syndrome/«red meat syndrome» are described in this article.



УДК 616.248

# ПЯТИЛЕТНИЙ МОНИТОРИНГ ВОЗДУШНОЙ СРЕДЫ г. САМАРЫ

Манжос М.В.<sup>1</sup>, Хабибулина А.Р.<sup>1</sup>, Власова Н.В.<sup>2</sup>, Кавеленова А.М.<sup>2</sup>, Мазоха К.С.<sup>1</sup>, Жукова Н.Н.<sup>1</sup>, Асеева Е.В.<sup>1</sup>, Козлова О.С.<sup>1</sup>, Моисеева Т.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Медицинский университет «Реавиз», г. Самара; 443001, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 227

<sup>2</sup> Самарский университет; 443086, г. Самара, Московское шоссе, д. 3

**Ключевые слова:** поллиноз, аэропаленологические исследования, амброзия

**Цель.** Определить региональные особенности пыльцевого спектра воздушной среды г. Самары по итогам пятилетнего мониторинга, составление календаря пыления аллергенных растений для г. Самары.

**Материалы и методы.** Пыльцу улавливали волюметрическим методом с использованием ловушки-импактора оригинальной конструкции на предметные стекла, покрытые смесью вазелина и воска. В полученных препаратах подсчитывали пыльцевые зерна и определяли их принадлежность к различным систематическим группам.

**Результаты.** В 2013 г. в воздушном бассейне г. Самары зарегистрирован 21 таксон (12 древесных и 9 травянистых), в 2014 г. отмечено 20 таксонов (13 древесных и 7 травянистых), в 2015 г. — 20 таксонов (12 древесных и 8 травянистых), в 2016 г. — 21 таксон (13 древесных и 8 травянистых), в 2017 г. — 18 таксонов (10 древесных и 8 травянистых). Суммарно за исследуемый период (5 лет) доминировала пыльца амброзии (24,3%), тополя (12%), березы (11,5%), сосновых (7,5%), вяза (6,3%), клена (6,3%), крапивы (5,8%), злаков (4,7%), полыни (3,7%). Определено 10 доминирующих таксонов, которые формировали от 90 до 95% ежегодного объема пыления. Преобладающие таксоны значительно варьировали год от года по удельному весу. Только три вида пыльцы присутствовало в спектре ежегодно в количестве более 4% от годовой суммы: пыльцевые зерна тополя, березы и амброзии.

**Заключение.** Выявлены региональные особенности аэропаленологической ситуации, характерной для региона, составлен календарь пыления аллергенных растений для г. Самары.

Аэропаленологический мониторинг, направленный на установление концентрации и таксономической принадлежности пыльцевых зерен в воздушной среде, является актуальным в условиях роста числа пациентов с поллинозами. В настоящее время до 20% населения Европы страдает поллинозом, который значительно влияет на качество жизни пациента, общую активность, профессиональную деятельность, социальную жизнь и часто приводит к увеличению материальных затрат.

В задачи аэропаленологических исследований входит наблюдение за качественным и количественным составом пыльцевого спектра воздушной среды, выявление сезонной и суточной динамики таксонов, составление прогноза пыления и риска развития аллергических заболеваний. Процедура исследования включает сбор пыльцевых зерен (п.з.)

растений и спор грибов, содержащихся в воздухе, их идентификацию, количественное определение при визуальном подсчете и разработку календарей пыления [1].

В различных странах мира, включая Россию, активно осуществляется аэропаленологический мониторинг воздуха, составляются календари пыления, отслеживаются сезонные и многолетние колебания данных. Для г. Самары мониторинг воздушной среды был начат в 2013 г.

**Целью** нашего исследования было изучение динамики пыления аллергенных растений в г. Самаре, выделение доминантных таксонов и составление календаря пыления растений для данного региона.

## Материалы и методы

Аэропаленологические исследования были проведены в вегетационный период (с апреля по октябрь) 2013–2017 гг. Пыльцу улавливали с использованием ловушки-импактора, через которую прокачивался воздух в течение 25 мин со скоростью

*Адрес для корреспонденции*

Манжос Марина Валентиновна

E-mail: 89171415603 mmv\_kinel@mail.ru



10 л/мин, на предметные стекла, покрытые смесью вазелина и воска. Импактор устанавливался на высоте 10 м над уровнем земли. В полученных препаратах подсчитывали пылевые зерна и определяли их принадлежность к различным систематическим группам [1].

Обработка предметных стекол осуществлялась на кафедре экологии, ботаники и охраны природы Самарского университета. В дальнейшем определялось содержание пылевых зерен в 1 м<sup>3</sup>, при составлении календаря пыления количественное содержание пыльцы усредняли за декаду [2]. Статистическая обработка данных проводилась с использованием общепринятых методов вариационной статистики. Значимость различия для частотных показателей анализировали с использованием критерия  $\chi^2$ , точного критерия Фишера. Полученные данные обрабатывали с применением пакета прикладных программ AtteStat, версия 10.5.1, статистических формул программы Microsoft Excel версия 5.0.

### Результаты

По результатам пятилетнего аэропалеонтологического мониторинга было показано, что для г. Самары характерен продолжительный сезон пыления, который в среднем составляет 167±3,84 дня. Город Самара расположен в лесостепной зоне, что вносит свои особенности в специфику состава воздушной среды.

В 2013 г. в воздушном бассейне г. Самара был зарегистрирован 21 таксон (12 древесных и 9 травянистых), в 2014 г. отмечено 20 таксонов (13 древесных и 7 травянистых), в 2015 г. – 20 таксонов (12 древесных и 8 травянистых), в 2016 г. – 21 таксон (13 древесных и 8 травянистых), в 2017 г. – 18 таксонов (10 древесных и 8 травянистых).

Данные по местам отдельных таксонов в рейтинге участия в формировании основной массы пылевых зерен в воздухе г. Самары за 2013–2017 гг. отражены в табл. 1.

Первое место среди древесных растений в 2013 и 2017 гг. принадлежит роду Тополь. В 2014–2016 гг. отмечено доминирование пыльцы амброзии. Второе место в 2013–2015 гг. занимала пыльца березы, которая в 2016 г. оказалась только на 7-й, а в 2017 г. – на 5-й строке в списке. Третье место в зависимости от года занимали амброзия (2013), ива (2014), вяз (2015, 2017), клен (2016).

Общее годовое содержание п.з. значительно варьировало по вегетационным периодам. Количественно в первые два года наблюдения пыльца древесных растений преобладала над травянистыми: 69,1/30,9% и 56,2/43,8% (2013 и 2014 гг. соответственно;  $p=0,0001$ ). В 2015 и 2016 гг. доминировала пыльца травянистых растений: 48,1/52,5% и 38,8/60,7% соответственно. В 2017 г. вновь древесные растения пылили более интенсивно, чем травы: 62,6/37,4% соответственно ( $p=0,0001$ ).

**Таблица 1. Рейтинг мест растений – источников п.з. в воздухе г. Самары (2013–2017 гг.)**

Источники пыльцы	Место в рейтинге				
	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.
<b>Амброзия</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Береза</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>5</b>
Вяз	12	11	3	8	3
<b>Дуб</b>	<b>18</b>	<b>20</b>	<b>15</b>	<b>17</b>	<b>14</b>
Ель	25	17	20	20	–
Злаки	4	7	12	13	10
Ива	10	3	9	9	8
Клен	6	4	10	3	9
Конопля	21	14	11	15	12
Крапива	20	5	4	5	7
Лещина	7	16	19	19	15
Липа	17	19	22	21	–
<b>Маревые</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>11</b>
Ольха	8	18	18	16	16
Осока	16	22	14	12	17
<b>Пихта</b>	<b>19</b>	<b>23</b>	<b>23</b>	–	–
<b>Польнь</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>13</b>	<b>11</b>	<b>6</b>
Рябина	23	12	25	14	–
Слива	24	25	17	–	–
<b>Сложноцветные</b>	<b>22</b>	<b>24</b>	<b>24</b>	–	–
Сосна	5	6	5	10	4
Тополь	1	10	7	4	1
Циклахена	14	21	21	–	–
<b>Щавель</b>	<b>15</b>	<b>13</b>	<b>16</b>	<b>18</b>	–
Ясень	13	15	8	2	13

Примечание. Жирным шрифтом в таблице выделены объекты с относительно стабильным местом в рейтинге (различия за три года до 5 мест).

Общее количество продуцируемой пыльцы в 2014 г. значительно превосходило таковую в 2013 г., что, вероятно, было связано с неодинаковым количеством цветочных почек, сформировавшихся у древесных растений на начало периодов вегетации 2013 и 2014 гг., а также различными гидротермическими условиями вегетационных периодов, в которые протекало цветение деревьев и травянистых растений. Данные по удельному весу каждого таксона в пылевом спектре отражены в табл. 2.

**Таблица 2. Удельный вес пыльцевых таксонов аэропалинологического спектра г. Самары в 2013–2017 гг.**

Название таксона	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.
Древесные					
Береза	20,9	14,3	11,1	4,1	7,0
Тополь	22	4,5	6,7	5,5	21,2
Сосна	7,7	8,9	7,4	2,5	9,7
Клен	5,9	12,1	3,4	6	3,9
Лещина	3,3	0,6	0,2	0	0,3
Ольха	2,7	0,2	0,2	0,2	0,3
Ива	1,6	11,2	4,6	2,9	3,9
Вяз	1,5	2,6	8,8	4	14,4
Ясень	1,5	0,6	5,1	12,3	1,0
Липа	0,8	0,1	–	0,1	–
Дуб	0,6	0,02	0,5	0,2	0,9
Ель	–	0,4	0,1	0,2	–
Рябина	–	0,7	–	0,8	–
Пихта	0,6	–	–	–	–
Всего	69,1	56,2	48,1	38,8	62,6
Травянистые					
Амброзия	14,5	15,2	29,9	43,9	18,2
Злаки	8,7	7,7	1,7	2,2	3,2
Полынь	2,2	5,4	1,7	2,4	6,8
Крапива	0,5	9,3	8,4	4,9	5,8
Маревые	1,8	4,9	7,1	4,3	2,2
Циклахена	1,1	–	–	–	–
Щавель	0,9	0,6	0,3	0,2	0,0
Осока	0,8	–	1,1	2,3	0,3
Конопля	0,4	0,7	2,3	0,5	0,9
Всего	30,9	43,8	52,5	60,7	37,4

В 2013 г. удельный вес п.з. тополя был выше удельного веса березы: 22/20,9% соответственно ( $p=0,0075$ ), так же как и в 2017 г.: 21,2 и 7% соответственно ( $p=0,0001$ ).

Суммарное содержание пыльцы амброзии во все года наблюдения, кроме 2013 г., было выше,

чем пыльцы березы. В 2014 г. удельный вес п.з. данных таксонов составил 15,2 и 14,3% ( $p=0,0001$ ), в 2015 г. – 29,9 и 11,1% ( $p=0,0001$ ), в 2016 г. – 43,9 и 4,1% ( $p=0,0001$ ), в 2017 г. – 18,2 и 7% ( $p=0,0001$ ).

В результате проведенного исследования выявлено три периода нарастания концентрации пыльцы в г. Самаре: два основных и один промежуточный (весенний, летний, летне-осенний), среди которых абсолютного максимума достиг весенний период (пыление березы и нескольких видов тополя). Сравнительно меньшее количество цветущих анемофильных видов в летний период обеспечило снижение уровня пыльцы в конце июня – начале июля. Третий пик в конце лета связан с поступлением в воздух п.з. крупных травянистых растений – полыни, маревых, амброзии, циклахены (рис. 1).

Основными таксонами в весенний период палинации (первая декада апреля – первая декада мая) в 2013 г. была пыльца тополей – 41% и березы – 27%, в 2014 г. – ивы, клена и березы – 34, 25 и 24%, за данный период соответственно. В 2015 г. среди древесных таксонов лидером была пыльца березы (26%), а в 2016 г. – пыльца ясеня (31%). Основной вклад в весенний период 2017 г. внесли пыльцевые зерна тополя (38%) и вяза (26%) (рис. 2).

В летний период палинации (первая декада мая – третья декада июня) содержание п.з. составило 33–39% от суммарной численности пыльцы за весь сезон пыления. Доминировала пыльца сосны – 35% (2013 г.) – 86% (2017 г.), злаков – 10% (2017 г.) – 32% (2014 г.), березы – 3% (2017 г.) – 22% (2013 г.) п.з за данный период. Характерным для флоры региона является наличие раноцветущих злаков, пыление которых начиналось в 2013 г. с 4 мая, в 2014 г. – с 8 мая, в 2015 г. – с 13 мая, в 2016 г. – с 6 мая, а в 2017 г. – с 22 мая в связи с холодной дождливой погодой. Пыльцевые зерна злаков регистрировались в течение длительного периода, по август, с максимальной концентрацией в первой и третьей декаде мая (до 770 п.з./м<sup>3</sup>) (рис. 3).

Третий период пыления (первая декада июля – конец вегетационного периода) в основном был сформирован поступлением в воздух пыльцы амброзии, полыни, крапивы и маревых. Суммарное содержание пыльцы в этот период составило 22–37% от общей численности п.з. за весь сезон палинации. Доминировали пыльцевые зерна амброзии – от 44% (2014 г.) до 73% (2016 г.), полыни – от 4% (2015 г.) до 19% (2017 г.), крапивы – от 5% (2013 г.) до 24% (2014 г.), маревых – от 6% (2014 г.) до 15% (2017 г.) таксонов за летне-осенний период пыления (рис. 4).

В 2015–2016 гг. отмечался значительный рост содержания п.з. амброзии в третий период палинации (59 и 73% соответственно;  $\chi^2=1719,5$ ;  $p=0,0001$ ). В 2016 г. был отмечен наиболее длительный период пыления амброзии – с 30 мая по 22 сентября.

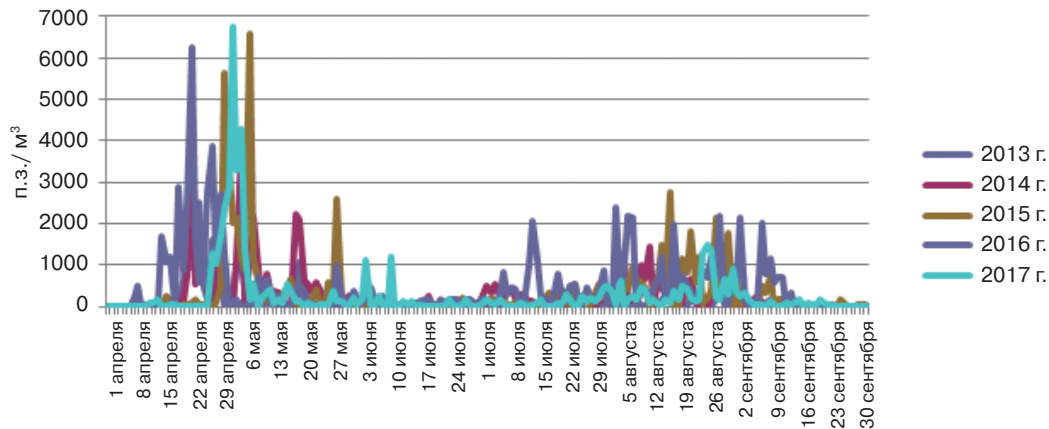


Рис. 1. Суммарное содержание пылевых зерен основных таксонов в г. Самара в 2013–2017 гг.

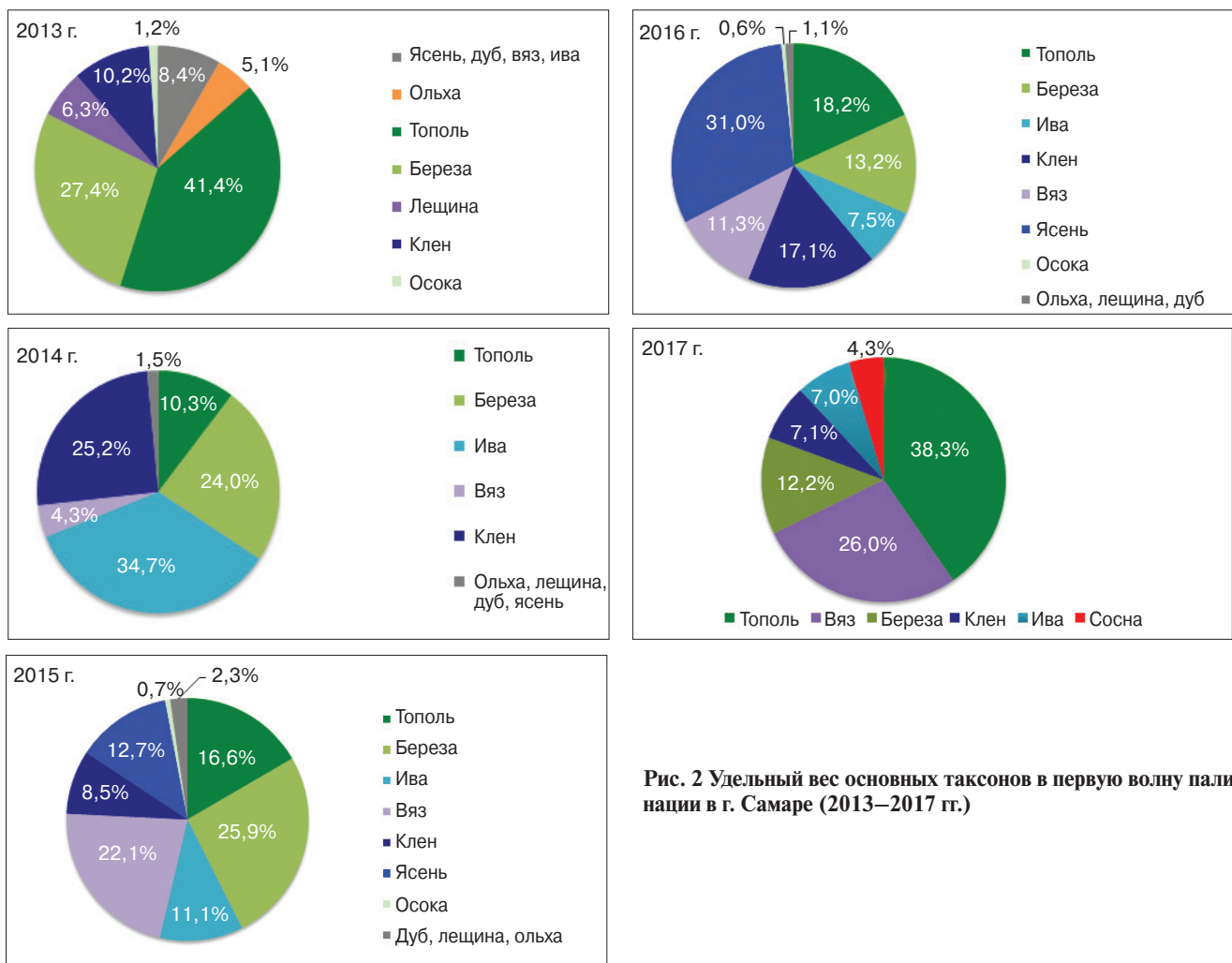


Рис. 2 Удельный вес основных таксонов в первую волну паллиции в г. Самаре (2013–2017 гг.)

Содержание п.з. амброзии в 2017 г. было в 3,5 раза меньше, чем 2016 г., что связано с ее активным скашиванием в пределах городской территории. Для региона характерно доминирование таксонов амброзии над п.з. полыни. Соотношение п.з. полыни к амброзии в атмосфере г. Самары составило 7:1 (2013 г.), 3:1 (2014 г.), 17:1 (2015 г.), 18:1 (2016 г.), 2:1 (2017 г.).

По результатам исследования был составлен ориентировочный календарь пыления для г. Самары. Для составления календаря пыления были отобраны 18 таксонов – 10 древесных и 8 травянистых, пыльца которых доминирует в воздухе на территории г. Самары и обладает аллергенными свойствами (рис. 5).

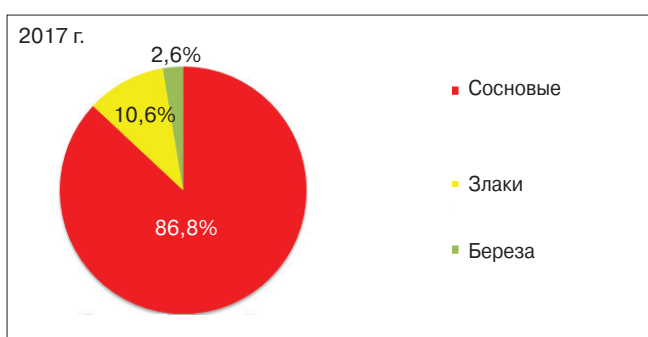
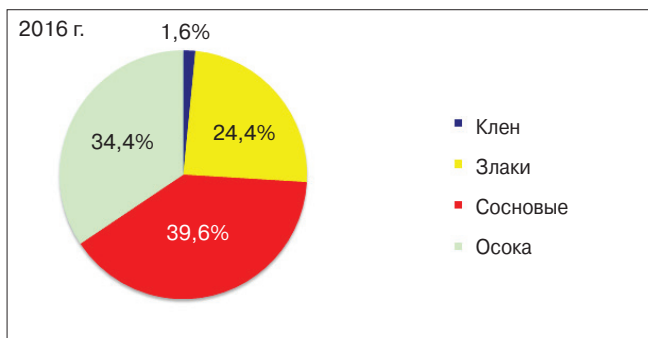
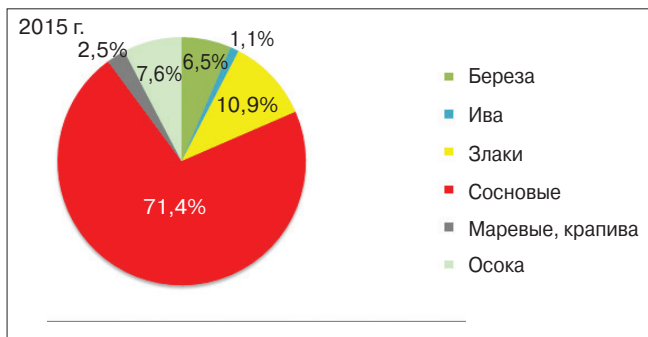
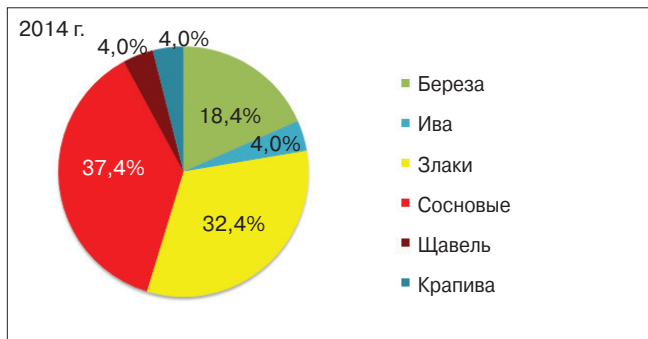
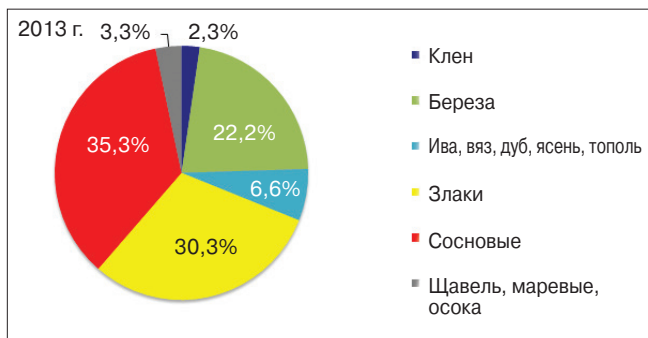


Рис. 3. Удельный вес основных таксонов второй волны палликации в г. Самаре (2013–2017 гг.)

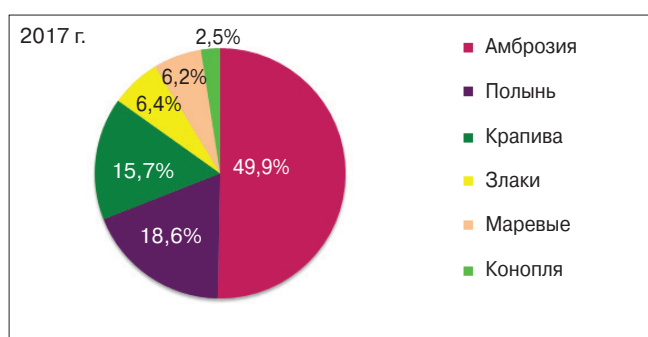
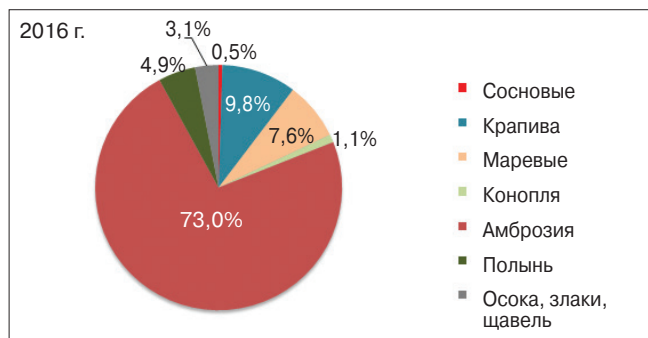
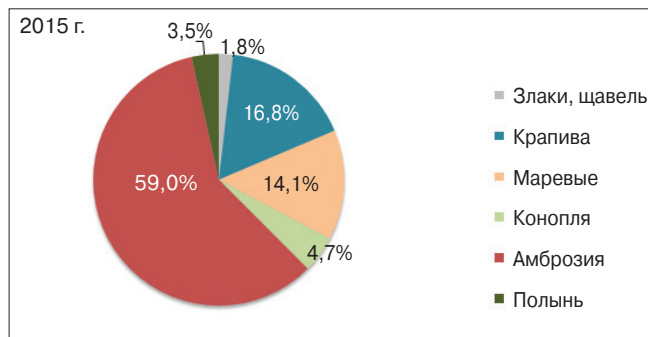
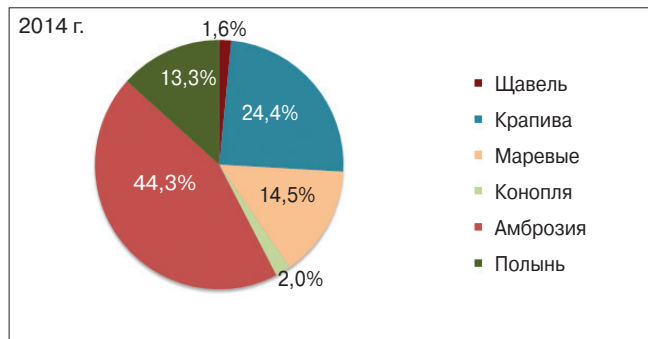
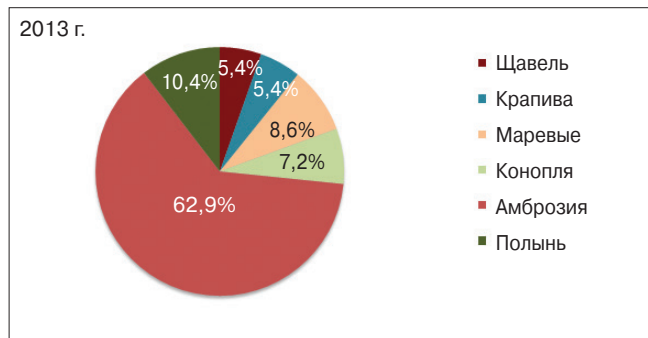
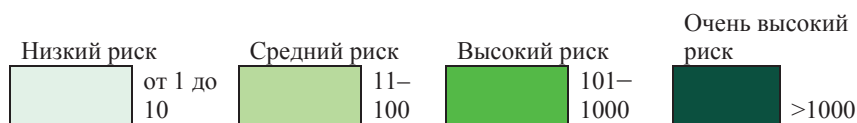


Рис. 4. Удельный вес основных таксонов третьей волны палликации в г. Самаре в 2013–2017 гг.



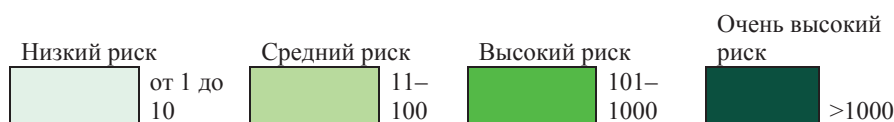
Концентрация пыльцевых зерен/м<sup>3</sup>



Деревья

	Апрель			Май			Июнь			Июль			Август			Сентябрь		
Ольха	Low	Low	Low															
Тополь	Low	Low	Low	Low	Low	Low												
Береза		Low	Low	Low	Low	Low												
Ива	Low	Low	Low	Low	Low	Low												
Орешник	Low	Low	Low															
Вяз	Low	Low	Low	Low	Low	Low												
Дуб				Low	Low	Low												
Клен		Low	Low	Low	Low	Low												
Ясень				Low	Low	Low												
Сосновые				Low	Low	Low	Low	Low	Low									

Концентрация пыльцевых зерен/м<sup>3</sup>



Травы

	Апрель			Май			Июнь			Июль			Август			Сентябрь		
Злаки				High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High
Осока				High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High
Маревые										High	High	High	High	High	High	High	High	High
Полынь							High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High
Крапива							High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High
Конопля										High	High	High	High	High	High	High	High	High
Амброзия										Very High	Very High	Very High	Very High	Very High	Very High	Very High	Very High	Very High

Концентрация пыльцевых зерен/м<sup>3</sup>

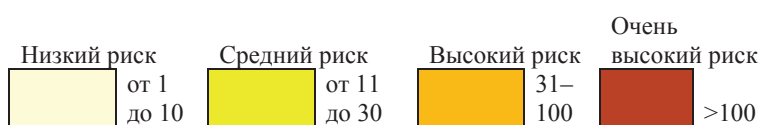


Рис. 5. Календарь пыления растений для г. Самары

### Обсуждение

Проблема поллинозов имеет ярко выраженный региональный характер. В результате проведенных исследований выделено 10 доминирующих таксонов, которые формируют в среднем 87% ежегодного объема пыления: пыльца амброзии (24,3%), тополя (12%), березы (11,5%), сосны (7,5%), клена (6,3%), вяза (6,3%), крапивы (5,8%), ивы (4,8%), злаков (4,7%), полыни (3,7%). Таксоны значительно варьировали год от года по удельному весу. Только три таксона присутствовали в спектре ежегодно в количестве более 4% от общей суммы

п.з. – амброзия (*Ambrosia*), тополь (*Populus*) и береза (*Betula*).

Для стран Европы наиболее характерным является широкое распространение пыльцы злаковых трав, обычно ее дополняет пыльца растений семейства Крапивные (*Urticaceae*). В различных районах Европы дополнением к пыльце злаков, основной причиной поллинозов, выступают специфические для данных территорий продуценты. В частности, в Северной Европе это береза (*Betula*), ольха (*Alnus*), орешник (*Corylus*), в странах Средиземноморья – олива (*Olea*) и постенница (*Parietaria*). В отдельных районах существенный вклад в развитие поллиноза

может вносить пыльца полыни (*Artemisia*), подорожника (*Plantago*), щавеля (*Rumex*) [3].

Пыльца амброзии является основным аллергеном в США [4] и Канаде [5], в некоторых частях Европы, Азии и Австралии [6]. В некоторых странах, имеющих высокую концентрацию пыльцы амброзии в атмосфере (Франция, Великобритания), проводится видовая идентификация п.з. амброзии. В большинстве случаев этого не делается, подразумеваемая под термином «амброзия» вид *Ambrosia artemisiifolia*. Тем не менее знание о распределении разных видов амброзии может быть полезно в связи с данными о наличии внутривидовой кроссреактивности [7].

На территории Самарской области распространена повсеместно амброзия трехраздельная (*Ambrosia trifida*). По данным Россельхознадзора, она занимает до 46% от общего числа земель в Самарской области и 86% в г. Самаре [8]. Амброзия полыннолистная (*Ambrosia artemisiifolia*), широко распространенная в южных районах России, и амброзия голометельчатая (*Ambrosia psilostachya*) в Самарском регионе встречаются sporadически [9].

Очаги произрастания амброзии трехраздельной (*Ambrosia trifida*) зарегистрированы также в Оренбуржье, Республике Чувашия [10, 11]. Она встречается в южных районах Республики Башкортостан и имеет тенденцию к распространению на север Башкирии [12].

В результате проведенного исследования отмечены три периода палинации — весенний, летний, летне-осенний. Они характерны для многих регионов РФ, однако каждый период пыления отличается доминирующими таксонами и концентрацией пыльцы. Региональную особенность первой волны палинации определила специфика видового состава пригородных лесов г. Самары, где массово произрастает тополь дрожащий (осина), а также частое использование всех видов тополей в городском озеленении. В 2013 и 2017 гг. первое место среди древесных растений заняли представители рода тополь (*Populus*) — 22 и 21,2% таксонов за весь период наблюдения соответственно. Второе место в 2013–2015 гг. занимала пыльца березы (*Betula*) — удельный вес таксонов за период палинации составил 20,9; 14,3; 11,1% соответственно.

По данным ряда исследований, в РФ основным таксоном аэропалинологического спектра является пыльца березы. Так, в г. Перми в 2010–2013 гг. удельный вес п.з. березы составлял 65% [13].

Город Самара находится в лесостепной зоне, что обуславливает своеобразную конкуренцию между травянистыми и древесными растениями по годам за первые места в рейтинге: в 2014–2016 гг. лидировала амброзия (*Ambrosia*) — удельный вес п.з. составил 15,2; 29,9; 43,9% соответственно. В 2013–2017 гг.

доминировала пыльца тополя (*Populus*) — 22 и 21,2% п.з. соответственно за весь период наблюдения.

Травянистые растения более распространены в южных районах РФ. По данным наблюдения за период 2004–2006 гг., обнаружено, что в аэропалинологическом спектре г. Астрахани преобладали виды, относящиеся к 2 семействам: маревые и сложноцветные, их доля в аэропалинологическом спектре составила 30 и 25,5% соответственно. На третьем месте расположились представители семейства злаков (*Poaceae*): их присутствие в пыльцевом спектре г. Астрахани в среднем составило 9,1% [14].

В Самаре удельный вес п.з. злаков (*Poaceae*) составляет в среднем 4,7% от общего объема п.з. Источниками пыльцы являются разнообразные виды злаков, как используемые для создания городских газонов, так и формирующие протяженные полосы в придорожных зонах, а местами — сохранившиеся фрагменты ковыльной степи.

Сравнительная характеристика аэропалинологического спектра г. Самары и г. Москвы в 2013 г. показала сходство таксономического состава в первый период палинации, однако содержание пыльцы ольхи, березы, дуба в г. Самаре регистрировалось в более низких концентрациях. В течение второй волны палинации в отличие от г. Москвы пыление злаков в Самарском регионе было более ранним, обильным и совпадало с периодом максимального пыления березы и ивы. В течение третьей волны палинации в г. Москве абсолютно доминировала пыльца крапивы и полыни, тогда как в г. Самаре преобладала пыльца амброзии, полыни, мари, обладающая выраженными аллергенными свойствами, что отражается на особенностях течения поллиноза [1, 2].

Для аэропалинологической ситуации в г. Самаре характерен длительный период очень высокого риска развития поллиноза с третьей декады июля по третью декаду августа. Полученные нами данные соответствуют результатам проведенных клинических исследований, показавшим, что наибольшее (59%) число обращений по поводу обострения поллиноза в г. Самаре приходится на июль–сентябрь. В апреле частота обострений поллиноза составила 16%, в мае — 15%, июне — 10% от числа всех обращений за период палинации [15]. Это связано с высокой концентрацией в этот период пыльцевых зерен амброзии и полыни.

Таким образом, в результате проведенного исследования выделены доминантные таксоны пыльцевого спектра, составлен ориентировочный календарь пыления растений для г. Самары. Дальнейшие наблюдения позволят провести анализ факторов, влияющих на формирование пыльцевого спектра, усовершенствовать комплекс профилактических и лечебных мероприятий для лиц, страдающих поллинозом.

**Информация об источниках финансирования**

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют, что они не имеют конфликта интересов.

**Участие авторов**

- Концепция и дизайн исследования – Манжос М.В.
- Сбор и обработка материала – Хабибулина Л.Р., Власова Н.В.
- Статистическая обработка данных – Мазоха К.С., Жукова Н.Н.
- Написание текста – Асеева Е.В., Козлова О.С.
- Редактирование – Кавеленова Л.М.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Принципы и методы аэропаллинологических исследований. Под ред. Мейер-Меликян Н.Р., Северовой Е.Э. М.: «Издательство «Медицина». 1999 [Principy i metody aehropalinologicheskikh issledovanij. Pod red. Mejer-Melikyan N.R., Severovoj E.Eh. M.: «Izdatel'stvo «Medicina». 1999 (In Russ.)].
2. Власова НВ, Кавеленова ЛМ, Манжос МВ, Блащенко КВ. К первичным результатам палино-экологического мониторинга атмосферного воздуха г. Самары. Известия Самарского научного центра РАН. 2013;(3-6):1745-1748 [Vlasova N, Kavelenova L, Manzhos M, Blashentsev K. To the primary results of palino-ecological monitoring of atmospheric air in Samara city. News of Samara scientific center of RAS. 2013;(3-6):1745-1748 (In Russ.)].
3. D'Amato G, Spiekma FM. European allergenic pollen types. *Aerobiologia*. 1992;8:447-450.
4. Howard LE, Levetin E. Ambrosia pollen in Tulsa, Oklahoma: aerobiology, trends, and forecasting model development. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;(113):641-646. DOI: 10.1016/j.anai.2014.08.019.
5. Breton MC, Garneau M, Fortier I, Guay F, Louis J. Relationship between climate, pollen concentrations of Ambrosia and medical consultations for allergic rhinitis in Montreal, 1994-2002. *Sci Total Environ*. 2006;(370):39-50. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2006.05.022.
6. PingPing Y, Yin Hong L, Bei S, JiaNan S, GuoJiao W, XueFei Y. Impacts of Ambrosia trifida invasion plant biodiversity, *Journal of Northwest A & F University – Natural Science Edition*. 2010;(38):189-194.
7. Asero R, Weber B, Mistrello G, Amato S, Madonini E, Cromwell O. Giant ragweed specific immunotherapy is not effective in a proportion of patients sensitized to short ragweed: analysis of the allergenic differences between short and giant ragweed. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;(116):1036-1041.
8. Национальный доклад о карантинном фитосанитарном состоянии территории Российской Федерации, 2016. Доступно по: <http://mcx.ru/upload/iblock/cee/ceec61ca7e4c50c7af67e00eada64190.pdf>. Ссылка активна на 14.02.2019 [Nacional'nyj doklad o karantinnom fitosanitarnom sostoyanii territorii Rossijskoi Federacii, 2016. Dostupno po: <http://mcx.ru/upload/iblock/cee/ceec61ca7e4c50c7af67e00eada64190.pdf> ssylka aktivna na 14.02.2019 (In Russ.)].
9. Саксонов СВ, Сенатор СА. Путеводитель по самарской флоре (1851-2011). Том 1. Флора Волжского бассейна. Тольятти, 2012 [Saksonov SV, Senator SA. Guide the Samara flora (1851-2011). Togliatti, 2012 (In Russ.)].
10. Димитриев АВ, Коноваленко ЕИ. О находках карантинного сорняка амброзии трехраздельной *Ambrosia trifida L.* в Чувашской республике. Научные труды Государственного природного заповедника «Присурский». 2013:51-52 [Dimitriev AV, Konovalenko EI. O nahodkah karantinnoho sornyaka ambrozii trekhrazdel'noj *Ambrosia trifida L.* v Chuvashskoj respublike. Nauchnye trudy Gosudarstvennogo prirodnoho zapovednika «Prisurskij». 2013:51-52 (In Russ.)].
11. Пикалова ЕВ. Биология популяций *Ambrosia trifida L.* в условиях Оренбургской области. Автореф. дис. канд. биол. наук. Оренбург, 2015 [Pikalova EV. Biologiya populjacij *Ambrosia trifida L.* v usloviyah Orenburgskoj oblasti. Avtoref. dis. kand. biol. nauk: Orenburg, 2015 (In Russ.)].
12. Абрамова ЛМ. Распространение инвазивных видов рода *Ambrosia L.* на Южном Урале (Республика Башкортостан). *Российский Журнал Биологических Инвазий*. 2017;(4):3-12 [Abramova LM. Distribution of invasive species of *Ambrosia L.* genus in the South Urals (Republic of Bashkortostan). *Russian Journal of Biological Invasions*. 2017;(4):3-12 (In Russ.)].
13. Минаева НВ, Новоселова ЛВ, Плахина КВ, Новожилова ЕН, Ременникова МВ. Аэропаллинологические особенности пыления березы в г. Перми и их медицинское значение. *Здоровье семьи – 21 век*. 2014; (2):113-128 [Minaeva NV, Novoselova LV, Plakhina KV, Novozhilova EN, Remennikova MV. Aeropalinological features of birch pollen dispersion in Perm and their medical importance. *Family health in XXI century*. 2014;(2):113-128 (In Russ.)].
14. Шамгунова БА, Заклякова ЛВ. Календарь цветения аллергенных растений Астрахани. *Астраханский медицинский журнал*. 2011;(2):201-204 [Shamgunova BA, Zaklyakova LV. The flowering calendar of plants in Astrakhan. *Astrakhan Medical Russian Journal*. 2011;(2):201-204 (In Russ.)].
15. Хабибулина ЛР, Власова НВ, Манжос МВ, Кавеленова ЛМ, Блащенко КВ. Анализ особенностей аэропаллинологического спектра в Самаре и его влияние на течение поллиноза. *Российский Аллергологический Журнал*. 2015;(3):3-7 [Khabibulina LR, Vlasova NV, Manzhos MV, Kavelenova LM, Blashentsev KV. Palinological spectrum in Samara and it's influence on the course of pollinosis. *Rossiiskii Allergologicheskii Zhurnal*. 2015;(3):3-7 (In Russ.)].

Статья поступила 11.01.2019 г., принята к печати 30.01.2019 г.  
Рекомендована к публикации Т.Г. Федосковой

**Информационная страница**

Манжос Марина Валентиновна, доктор медицинских наук, доцент, зав. кафедрой внутренних болезней, Медицинский университет «Реавиз», г. Самара.

Хабибулина Людмила Романовна, старший преподаватель кафедры внутренних болезней, Медицинский университет «Реавиз», г. Самара.

Власова Наталья Валерьевна, кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры экологии, ботаники и охраны природы, Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С.П. Королева, г. Самара.

Кавеленова Людмила Михайловна, доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой экологии, ботаники и охраны природы, Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С.П. Королева, г. Самара.

Козлова Ольга Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Медицинский университет «Реавиз», г. Самара.

Асеева Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Медицинский университет «Реавиз», г. Самара.

Мазоха Ксения Сергеевна, аспирант кафедры внутренних болезней, Медицинский университет «Реавиз», г. Самара.

Жукова Наталья Николаевна, аспирант кафедры внутренних болезней, Медицинский университет «Реавиз», г. Самара.

Моисеева Татьяна Васильевна, доцент кафедры внутренних болезней, Медицинский университет «Реавиз», г. Самара.

#### Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

## THE FIVEYEAR MONITORING OF THE AIR ENVIRONMENT IN SAMARA

Manzhos M.V.<sup>1</sup>, Khabibulina L.R.<sup>1</sup>, Vlasova N.V.<sup>2</sup>, Kavelenova L.M.<sup>2</sup>, Mazokha K.S.<sup>1</sup>, Zhukova N.N.<sup>1</sup>, Aseeva E.V.<sup>1</sup>, Kozlova O.S.<sup>1</sup>, Moiseeva T.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Samara Medical Institute «Reaviz»; 227, Chapaevskaya str., Samara, 443001, Russia

<sup>2</sup>Samara National Research University; 3, Moskovskoe sh., Samara, 443086, Russia

*Key words:* pollinosis, aeropalynological study, ambrosia

***Aim.*** To determine the regional characteristics of the pollen spectrum of the air environment by the end of the five-year monitoring; to create the pollen calendar of allergenic plants in Samara, Russia.

***Materials and methods.*** Pollen was sampled using the volumetric method with a self-engineered pollen impactor into glass slides, covered with a mixture of petrolatum and wax. The pollen grains were counted and classified according to the systematic groups.

***Results.*** In 2013 the Samara urban air basin contained pollen of 21 taxa (12 woody taxa and 9 herbaceous taxa); in 2014 – 20 taxa (13 woody and 7 herbaceous); in 2015 – 20 taxa (12 woody and 8 herbaceous); in 2016 – 21 taxa (13 woody and 8 herbaceous); in 2017 – 18 taxa (10 woody and 8 herbaceous). During the five-year survey the dominant taxa were ragweed (24.3%), poplar (12.0%), birch (11.5%), pine (7.5%), maple (6.3%), elm (6.3%), nettle (5.8%), willow (4.8%), Gramineae (4.7%), and wormwood (3.7%). 10 dominant taxa were determined, which formed from 90% to 95% of the annual pollen volume. The prevailing taxa varied considerably from year to year by specific weight. Only three pollen species were present in the spectrum annually in the amount of more than 4% of the annual amount: poplar, birch and ambrosia pollen grains.

***Conclusion.*** Regional features of aeropalynological situation was revealed and pollen calendar of allergenic plants in Samara was created.



УДК 616.248

## IgE- И IgG4-АУТОАНТИТЕЛА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Гервазиева В.Б., Конищева А.Ю., Самойликов П.В., Магаршак О.О., Мазурина С.А., Сврановская В.В.

ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, г. Москва, Россия; Россия, 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5а

**Ключевые слова:** аутореактивность, IgE- и IgG4-аутоантитела, бронхиальная астма, антигены, кератин, коллагены III и VI типов, миозин, эластин

**Обоснование.** В последние годы отмечен интерес к механизму аутореактивности как к одному из вероятных факторов формирования «порочного круга» патогенеза бронхиальной астмы (БА).

**Цель.** Оценить аутореактивность по количественному определению содержания IgE и IgG4-аутоантител (аутоАТ) к тканевым антигенам (АГ) — кератину, коллагену III и VI типов, миозину и эластину в сыворотках крови больных БА с разным клиническим течением и степенью тяжести заболевания.

**Материалы и методы.** В сыворотках крови 88 больных БА методом ИФА определяли уровни IgE- и IgG4-аутоАТ к антигенам, представленным в тканях бронхиального дерева, а также содержание общего IgE, ИЛ-4 и ИЛ-10.

**Результаты.** У лиц с БА синтезируются IgE-аутоАТ к тканевым антигенам: кератину, коллагену III и VI типов, эластину, миозину, количественное выражение и частота которых достоверно выше (59–81%) у больных при тяжелом течении заболевания, чем при легкой и средней степени тяжести ( $p < 0,05$ ). Показана связь между IgE-аутореактивностью и клиническим течением БА, характеризующаяся увеличенным содержанием и частотой выявления IgE-аутоАТ к тканевым АГ в период ремиссии и при длительном течении заболевания (более 5 лет). Выявлено также повышенное содержание IgG4-аутоАТ к тканевым АГ у больных БА в сравнении со здоровыми лицами, уровень и частота которых снижались по мере увеличения степени тяжести заболевания. IgE-аутоАТ положительно коррелировали с уровнем общего IgE и ИЛ-4, а IgG4-аутоАТ — с ИЛ-10.

**Заключение.** IgE-аутоАТ, выявляемые у больных БА, отражают степень альтерации бронхолегочной ткани и количественно возрастают при тяжелом течении заболевания, тогда как IgG4-аутоАТ могут свидетельствовать о степени активности регуляторного звена иммунитета.

Бронхиальная астма (БА) характеризуется хроническим воспалением, приводящим к обратной обструкции воздушного потока в сочетании с гиперреактивностью дыхательных путей, и имеет сложную многофакторную этиопатогенетическую природу [1]. В научной литературе предшествующих десятилетий БА характеризовалась типичным Th2-опосредованным процессом с повышенным синтезом IgE и эозинофильным воспалением с последующими структурными изменениями дыхательных путей. В этой связи процесс ремоделирования бронхов считался вторичным явлением, развивающимся вследствие циклически повторяющихся процессов воспаления, повреждения и репарации

в результате хронического течения заболевания. Однако утолщение ретикулярной базальной мембраны, весьма характерное для ремоделирования стенки дыхательных путей при БА тяжелого течения, выявляется также и у лиц с бессимптомной гиперреактивностью дыхательных путей и у пациентов с самыми начальными клиническими проявлениями заболевания [2, 3].

В последние годы отмечен интерес к механизму аутореактивности как к одному из вероятных факторов формирования «порочного круга» патогенеза БА [4, 5]. Это может быть обусловлено, с одной стороны, молекулярной мимикрией с последующим развитием перекрестной реактивности. С другой стороны, хронические вирусные и бактериальные инфекции могут модифицировать собственные антигены хозяина, делая их иммуногенными, а дефектная функция иммунорегуляторных клеток

*Адрес для корреспонденции*

Гервазиева Валентина Борисовна  
E-mail: vbger@mail.ru

способствует неконтролируемому синтезу аутоантител (аутоАТ).

АутоАТ могут поддерживать иммуноопосредованное воспаление с последующим снижением барьерной функции респираторного эпителия и усиливать провоспалительный сигналинг с дальнейшей активацией каскада реакций иммунного воспаления и ремоделирования, персистирующего даже в отсутствие воздействия экзогенных факторов и поллютантов. Так, у больных астмой были обнаружены IgG-аутоАТ к ДНК, антигенам эндотелиальных клеток и бронхиального эпителия, таким как  $\alpha$ -энолаза, цитокератин 18 и  $\beta$ -адренорецептор бронхов. Рецептор эпителиального фактора роста (EGFr),  $\alpha$ -катенин, рецептор активина А первого типа, по данным ряда авторов, были также описаны в качестве антигенных детерминант в группах пациентов с тяжелой формой БА [6, 7]. Однако во всех исследованиях аутореактивности при БА определялись IgG-аутоАТ, тогда как атопический генез БА и наличие сенсibilизации к экзоаллергенам предполагают наличие и IgE-опосредованного аутоиммунного ответа. Ранее нами было показано формирование IgE-аутореактивности к некоторым АГ у детей с атопическим дерматитом [8].

**Целью** настоящего исследования явилось выявление аутореактивности с оценкой количественного содержания IgE- и IgG4-аутоАТ к тканевым АГ – кератину, коллагену III и VI типов, миозину и эластину в сыворотках крови больных БА с разным клиническим течением и степенью тяжести заболевания.

## Материалы и методы

Исследуемая группа включала 88 пациентов с БА (средний возраст  $49 \pm 17$  лет), которые наблюдались в клинко-диагностическом центре ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова и в поликлинике ФНПР г. Москвы. Клинико-функциональные критерии диагноза БА соответствовали программе GINA (пересмотр 2018 года). Легкое персистирующее и интермиттирующее течение заболевания отмечалось у 24 человек, среднетяжелое – у 33, в 31 случае течение БА оценивалось как тяжелое. Группу сравнения составили 11 человек с аллергическим ринитом (АР) и 30 условно здоровых лиц того же возраста. Критериями исключения из исследования явились сопутствующие хронические и острые заболевания органов дыхания, курение, наличие аутоиммунных, онкологических заболеваний, сахарного диабета, а также прием системных глюкокортикостероидов (ГКС).

Уровни общего IgE, цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 в сыворотке крови оценивали с использованием коммерческих ИФА-наборов в соответствии с инструкцией по применению. Определение IgE- и IgG4-аутоАТ к тканевым АГ проводили в разработанном нами методе ИФА с использованием коммерческих

АГ эпителиального кератина, коллагена III и VI типов, миозина и эластина («Sigma», США), конъюгатов моноклональных анти-IgE или анти-IgG4-антител (ООО «Полигност») и IgE- и IgG4-референс реагентов («Dr. Fooker», Германия) [9, 10]. Выбор АГ для исследования определялся присутствием данных белков в составе структурных элементов бронхиального дерева. Исследование по отработке метода ИФА включало подбор доз и параметров сорбции АГ, получение калибровочных кривых для IgE-АТ (от 0,35 до 100 МЕ/мл) и IgG4-АТ (от 100 до 2500 нг/мл) для количественного определения АТ, выбор оптимальных разведений конъюгатов моноклональных анти-IgE и анти-IgG4 и образцов сывороток крови. В результате отработки параметров всех реагентов была создана многокомпонентная унифицированная система для ИФА, в которой каждый тканевый АГ был сорбирован на отдельном стрипе разборного планшета (Corning), включающего также стрипы с референс-образцами.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 7.0 for Windows» с предварительным анализом закона распределения для изучаемых параметров. Вычисляли следующие величины: среднюю арифметическую «М», стандартное отклонение « $\delta$ », среднюю ошибку средней величины « $m$ » (ошибку репрезентативности) при соответствии нормальному закону распределения признака в исследуемых выборках. В этом случае проверку равенства средних выборочных величин проводили с использованием  $t$ -критерия Стьюдента. Для оценки показателей выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения, проводили вычисление медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%; 75%], достоверность различий средних значений оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни (U-тест). С целью обнаружения связи между исследуемыми показателями проводили корреляционный анализ путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). При интерпретации результатов статистического анализа критической величиной уровня значимости ( $p$ ) считали 0,05.

## Результаты

Среди обследованных больных БА у 78 (88%) пациентов методами кожного тестирования и определения антиген-специфического IgE (acIgE) подтверждена атопическая форма заболевания. При этом была выявлена сенсibilизация к бытовым, пыльцевым и бактериальным аллергенам, которая в большинстве случаев – 86,3% (69 человек) характеризовалась как поливалентная, а у 9 (13,6%) больных имела моновалентный характер. Длительность заболевания варьировала у разных пациентов от 1 мес до 34 лет. У 18 пациентов отмечался недавний дебют БА, проявившийся в течение 6 мес, предше-

ствовавших включению в данное исследование, при этом длительность заболевания от 6 мес до 5 лет – у 38 человек, свыше 5 лет – у 32 больных.

На момент обследования 36 (40,9%) пациентов находились в межприступном периоде БА, в то время как у 52 (59,1%) больных отмечалось обострение заболевания легкой и средней тяжести. Согласно критериям достижения контроля над БА по Bateman (2007), контролируемое и частично контролируемое течение астмы отмечалось у 17 (19,7%) и 37 (41,5%) пациентов соответственно, тогда как 34 (39,4%) больных характеризовались отсутствием контроля БА на фоне базисной терапии и фенотипом нестабильного течения заболевания. Неконтролируемому течению БА соответствовал более продолжительный анамнез астмы, который у 29 (32,9 %) пациентов превышал 5-летний барьер.

Уровень общего IgE превышал нормативные значения у 78 пациентов с БА (табл. 1). Содержа-

тели нормы (см. табл. 1). Содержание IgE-аутоАТ в сыворотках больных БА было повышено в сравнении со здоровыми лицами и больными АР ( $p < 0,05$ ), за исключением аутоАТ к миозину у больных с легким интермиттирующим течением БА и АР. Следует отметить, что закономерности изменения уровня IgE-аутоАТ к различным АГ по мере утяжеления заболевания имели свои особенности.

Как видно из таблицы, достоверно высокие показатели IgE-аутоАТ обнаружены к коллагену VI типа у больных БА легкого (интермиттирующего) течения в сравнении с больными тяжелого и среднетяжелого течения заболевания. В то же время у больных с тяжелой астмой выявлены наиболее высокие показатели IgE-аутоАТ к миозину, которые достоверно превышали таковые при БА легкого и среднетяжелого течения ( $p = 0,02$ ). АутоАТ к кератину имели тенденцию к увеличению только в группе больных БА среднетяжелого течения. При

**Таблица 1. IgE-ответ к тканевым АГ у больных БА в зависимости от степени тяжести заболевания и групп сравнения**

Показатели	Уровень IgE-аутоАТ (МЕ/мл)					
	Легкая БА		Средняя БА	Тяжелая БА	АР	Здоровые
	интермит.	персист.				
Уровень общего IgE Ме (25%; 75%)	199 (125; 300)	127 (65; 255)	230 (130; 500)	280 (100; 1100)	280 (100; 1100)	55 (43; 215)
Кератин (M±σ)	1,91±0,48*	1,61±0,1*	2,8±0,96*	1,85±0,37*	1,2±0,05	1,3±0,04
Коллаген 6 (M±σ)	2,54±0,7*	1,81±0,1*	1,55±0,09*	1,42±0,02*	1,5±0,08	1,4±0,06
Эластин (M±σ)	1,63±0,32*	1,47±0,08*	1,35±0,03*	1,57±0,15*	1,2±0,01	1,2±0,01
Коллаген III (M±σ)	1,41±0,1*	1,44±0,07*	1,63±0,3*	1,42±0,06*	1,21±0,07	1,2±0,004
Миозин (M±σ)	1,66±0,14	2,02±0,2*	1,94±0,2*	3,92±0,7*	1,72±0,2*	1,6±0,1
Кол-во (n)	8	16	33	31	11	30

Примечание. \*  $p < 0,05$  – различия между группами пациентов БА, АР и здоровых лиц.

ние ИЛ-4 и ИЛ-10 у больных БА было достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у здоровых лиц [3 (3; 14) пг/мл и 2 (1; 17) пг/мл соответственно]. У всех больных БА, независимо от тяжести течения, уровень ИЛ-4 варьировал в пределах 7 (5; 73) – 11 (5; 15,8) пг/мл и положительно коррелировал с уровнем общего IgE ( $r = 0,38$ ). В то же время у пациентов с БА тяжелого течения уровень ИЛ-10 был ниже [15 (8; 212) пг/мл] в сравнении с таковым при легкой и средней степени тяжести заболевания [24 (11; 246); 29 (8; 421) и 35 (8; 800) пг/мл соответственно], что может свидетельствовать о снижении регуляторных иммунных механизмов.

При исследовании аутореактивности нами изначально было оценено содержание IgE-аутоАТ к исследуемым тканевым АГ в сыворотках крови здоровых лиц, которое имело минимально детектируемый уровень и было принято нами за средние

этом уровень IgE-аутоАТ к эластину был выше при БА тяжелого течения в сравнении со среднетяжелом течением заболевания ( $p = 0,003$ ).

Частота повышенного содержания IgE-аутоАТ ко всем исследуемым АГ также возрастала по мере увеличения тяжести БА, достигая максимальных значений в группе больных с тяжелым течением (рис. 1): у 19 (61,3%) пациентов к кератину, у 23 (74,2%) – к коллагену III и VI типов, у 24 (77,4%) – к эластину и у 25 (80,6%) – к миозину. При этом статистически значимые различия между легким и тяжелым течением заболевания отмечались только по IgE-аутоАТ к миозину, эластину и коллагену III типа ( $p = 0,03$ ;  $p = 0,01$ ;  $p = 0,05$  соответственно).

Обращают на себя внимание результаты, полученные при анализе выраженности противотканевого IgE-ответа в зависимости от длительности течения БА (табл. 2).

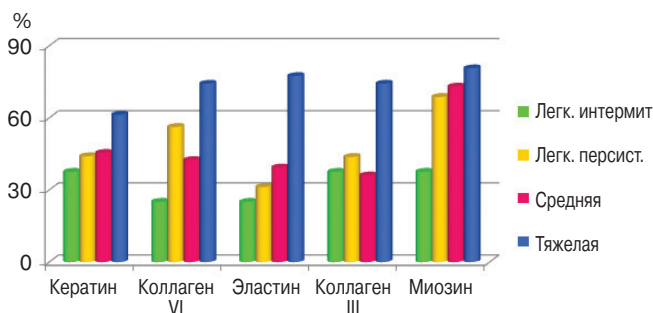


Рис. 1. Частота выявления (%) повышенного уровня IgE-аутоАТ к указанным на рисунке антигенам у больных БА разной степени тяжести

( $r=+0,34$ ;  $p=0,001$ ) у больных БА легкой персистирующей и средней степени тяжести.

Дальнейший анализ результатов показал, что частота встречаемости повышенного уровня IgE-аутоАТ к 4 из 5 АГ возрастала у пациентов с БА в стадии ремиссии заболевания (рис. 2) в сочетании с достоверным увеличением их уровня к кератину ( $7,65 \pm 0,23$  МЕ/мл;  $p=0,02$ ), эластину ( $1,51 \pm 0,06$  МЕ/мл;  $p=0,01$ ) и коллагену III типа ( $1,62 \pm 0,21$  МЕ/мл;  $p=0,001$ ). В то же время в стадии обострения заболевания уровень IgE-аутоАТ к кератину, эластину и коллагену III типа был снижен

Таблица 2. IgE-ответ к тканевым АГ у больных БА в зависимости от длительности течения заболевания

Антигены	Уровень IgE-аутоАТ [МЕ/мл, $M \pm \sigma$ ]			
	До 6 мес	6 мес – 5 лет	5–35 лет	p-level
Кератин	$1,3 \pm 0,05$	$1,4 \pm 0,06$	$3,2 \pm 0,5^*$	0,02
Коллаген VI	$1,5 \pm 0,09$	$1,5 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,1^*$	0,009
Эластин	$1,2 \pm 0,03$	$1,38 \pm 0,06^*$	$1,7 \pm 0,1^*$	0,03; 0,008
Коллаген III	$1,2 \pm 0,03$	$1,38 \pm 0,05^*$	$1,8 \pm 0,3^*$	0,03; 0,005
Миозин	$1,9 \pm 0,02$	$1,9 \pm 0,4$	$3,3 \pm 0,8^*$	0,008
Кол-во (n)	18	38	32	

Примечание. \* Различия между группами больных БА в зависимости от длительности течения заболевания.

Как видно из табл. 2, в группе обследованных пациентов с недавним дебютом заболевания, у которых диагноз БА был установлен в течение ближайших 6 мес, выявляется минимальное содержание IgE-аутоАТ ко всем исследуемым АГ, не превышающее нормативных показателей. Уровень IgE-аутоАТ к АГ эластина и коллагена III типа достоверно возрастает в сыворотках крови пациентов, страдающих БА с длительностью заболевания от 6 мес до 5 лет. Следует отметить, что содержание IgE-аутоАТ ко всем АГ в группе пациентов, страдающих БА более 5 лет, достоверно превышало таковое у больных с менее продолжительным стажем БА ( $p < 0,05$ ). Этот факт, по-видимому, отражает более длительную антигенную стимуляцию иммунной системы на фоне прогрессирующего текущего аллергического воспаления в бронхах.

Вклад IgE-аутоАТ в поддержание атопии подтверждается выявленными положительными корреляциями между уровнем общего IgE и содержанием IgE-аутоАТ к коллагену III типа ( $r=+0,3$ ;  $p=0,01$ ), эластину ( $r=+0,43$ ;  $p=0,009$ ) и миозину ( $r=+0,39$ ;  $p=0,007$ ) у больных астмой.

Кроме того, уровень ИЛ-4 прямо пропорционально коррелировал с уровнем IgE-аутоАТ к кератину ( $r=+0,4$ ;  $p=0,004$ ), эластину ( $r=+0,57$ ;  $p=0,01$ ), коллагену III типа ( $r=+0,6$ ;  $p=0,005$ ) и миозину

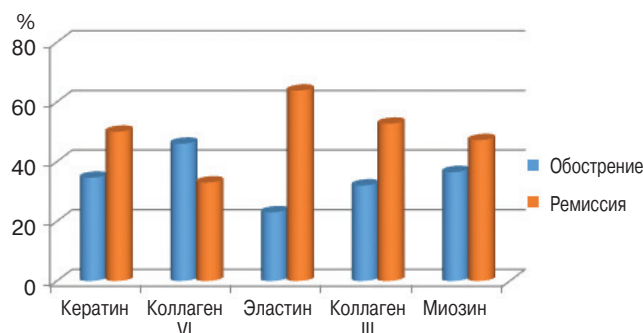


Рис. 2. Частота встречаемости (%) повышенного содержания IgE-аутоАТ к указанным на рисунке антигенам у больных БА в зависимости от фазы заболевания

и составил  $1,52 \pm 0,15$ ;  $1,36 \pm 0,08$  и  $1,33 \pm 0,04$  МЕ/мл соответственно. По-видимому, в период обострения заболевания противотканевые IgE-аутоАТ связывают АГ, формируя иммунные комплексы, вследствие чего в сыворотке крови определяется их сниженное содержание в сравнении с периодом ремиссии заболевания.

Спектр ранее известных заболеваний аутоиммунной природы относительно недавно был дополнен полиорганным синдромом, получившим название «IgG4-ассоциированная болезнь», которая характеризуется диффузной (IgG4-связанная болезнь Микулича) или очаговой (аутоиммунный



панкреатит, буллезный пемфигоид, сахарный диабет I типа) инфильтрацией пораженных органов и тканей лимфоплазмозитарными клетками и последующим развитием выраженного фиброза [10, 11]. Характерным иммунологическим маркером данного процесса, в ряде случаев затрагивающего и бронхолегочную систему с развитием астмоподобного синдрома, является значительно повышенный уровень изотипа IgG4. Однако во всех исследованиях, в том числе при аутоиммунных заболеваниях, уровень антиген-специфических IgG4 не определяли. В этой связи определение IgG4-аутоАТ к исследуемым тканевым АГ у больных БА представляло для нас особый интерес (табл. 3).

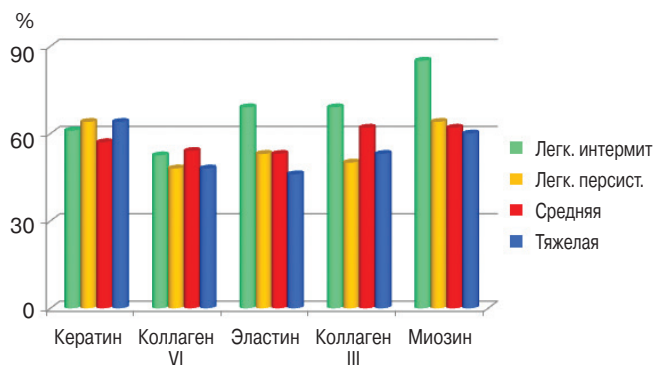


Рис. 3. Частота встречаемости (%) повышенного содержания IgG4-аутоАТ к указанным на рисунке антигенам у больных БА различной степени тяжести

Таблица 3. IgG4-ответ к тканевым АГ у больных БА в зависимости от степени тяжести заболевания

Антигены	Уровень IgG4-аутоАТ [нг/мл; Ме (25%; 75%)]					
	Легкая БА		Средняя БА	Тяжелая БА	АР	Здоровые
	интермит.	персист.				
Кератин	4375 (2600; 5220)	4780 (3540; 6460)	4380* (2840; 6260)	4150* (2090; 5650)	6659** (4300; 16620)	3150 (2725; 4070)
Коллаген VI типа	3880*, ** (2940; 4600)	5087* (2640; 5770)	3840*, ** (2940; 5940)	3200* (2540; 4500)	6500** (4540; 9120)	3040 (2000; 4100)
Эластин	5118 (3100; 6340)	4420** (2260; 6240)	4380 (2980; 7320)	3820* (2720; 5980)	6580** (3500; 16020)	3020 (2000; 3960)
Коллаген III типа	4480 (2980; 4780)	3620 (2420; 5130)	4060 (3000; 5800)	3720 (3000; 7140)	4080 (3020; 4740)	2540 (2360; 4100)
Миозин	4080 (2980; 4520)	4708 (2900; 6020)	4934 (2880; 5560)	3750* (2960; 5100)	4220 (2760; 4800)	2700 (2460; 4460)

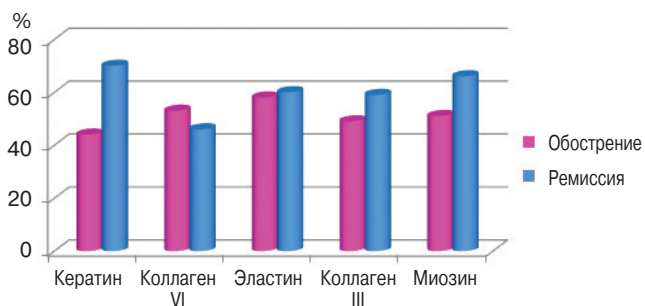
Примечание. \*  $p < 0,05$  – различия между группами больных БА с различной степенью тяжести; \*\*  $p < 0,05$  – различия между группами больных АР и БА.

Как видно из табл. 3, содержание IgG4-аутоАТ у больных БА было достоверно выше, чем в контрольной группе практически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). При анализе показателей между группами больных БА различной степени тяжести было отмечено сниженное содержание данных аутоАТ ко всем антигенам у пациентов с БА тяжелого течения в сравнении с легким и средним течением заболевания ( $p < 0,05$ ), за исключением аутоантител к коллагену III типа. При этом у пациентов с легкой персистирующей БА отмечался наиболее выраженный IgG4-ответ к кератину и коллагену VI типа, а при среднетяжелом течении заболевания – к миозину. Содержание IgG4-аутоАТ к кератину, коллагену VI типа и эластину в группе сравнения у больных с АР значительно превышало показатели таковых у больных БА и здоровых лиц ( $p < 0,05$ ).

Частота повышенного уровня IgG4 ауто-АТ (рис. 3) отличается теми же особенностями, что и их содержание, то есть характеризуется большей распространенностью среди пациентов с легким

интермиттирующим течением заболевания, за исключением аутоАТ к кератину и коллагену VI типа. При этом частота встречаемости IgG4-аутоАТ к миозину установлена у 73 (85%) пациентов, к коллагену III типа и эластину – у 40 (69%) пациентов с легкой БА и была значительно выше в сравнении с таковой у больных БА тяжелого течения: у 52 (60%;  $p = 0,01$ ), 46 (53%;  $p = 0,01$ ) и 40 (46%;  $p = 0,009$ ) человек соответственно.

При сравнении групп пациентов, находящихся в периоде ремиссии и обострения заболевания, достоверные различия ( $p = 0,03$ ;  $p = 0,02$ ) отмечались в содержании IgG4-аутоАТ к АГ кератина, уровень и частота выявления которых существенно возрастали вне обострения заболевания (рис. 4). Так, содержание IgG4-аутоАТ к кератину в период обострения составило 3500 (1760; 5320) нг/мл, в то время как в период ремиссии – 4500 (3700; 6460) нг/мл. IgG4-аутоАТ к другим антигенам находились в пределах 3480–4060 нг/мл с тенденцией к повышению их содержания в период ремиссии.



**Рис. 4.** Частота встречаемости повышенного содержания IgG4-аутоАТ у больных БА в зависимости от фазы течения заболевания

Важно также отметить, что у больных БА средне-тяжелого и легкого течения содержание IgG4-аутоАТ к кератину и миозину ( $r=+0,6$ ;  $p=0,01$ ), а также к коллагену VI типа ( $r=+0,7$ ;  $p=0,003$ ) положительно коррелировало с уровнем ИЛ-10, который является ведущим цитокином, переключающим В-лимфоциты на синтез IgG4-АТ.

### Обсуждение

Иммунный ответ, направленный на собственные структуры организма, рассматривается как важный компонент патогенеза не только истинных аутоиммунных, но и аллергических заболеваний. Данный феномен весьма широко обсуждается в зарубежной литературе [11, 12] и представляет собой один из эндогенных механизмов поддержания иммунопатологических процессов при хронических аллергических заболеваниях.

В проведенном нами исследовании выявлено наличие IgE-аутоАТ к некоторым тканевым АГ, входящим в состав цитоплазмы и межклеточного вещества структур бронхиального дерева, причем их содержание было заметно меньше асIgE к экзоаллергенам. При легком интермиттирующем течении заболевания IgE-аутоАТ определялись главным образом к коллагену VI типа ( $2,54 \pm 0,7$  МЕ/мл). Обращало на себя особое внимание увеличение уровня IgE-аутоАТ к миозину, которое достигало максимальных значений ( $3,92 \pm 0,7$  МЕ/мл) у 81% больных с тяжелым течением БА. Миозин, являясь структурным белком гладкомышечных клеток, оказался одним из наиболее значимых аутоантигенов в IgE-опосредованной аутореактивности при тяжелом и длительном течении БА.

Анализ полученных результатов показал, что у больных БА, находящихся в стадии ремиссии, содержание и частота повышенного уровня IgE-аутоАТ к кератину и коллагенам III и VI типов были выше в сравнении с таковыми у лиц с обострением заболевания, у которых их низкое содержание могло быть связано с формированием иммунных комплексов.

Другие исследователи также сообщали о циркулирующих аутоАТ к АГ бронхиального эпителия

и белкам клеточного матрикса – коллагенам и эластину, но это были прежде всего IgG-аутоАТ. Так, уровни аутоАТ, реагирующих на широкий спектр АГ, были значительно выше у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями легких, осложненных эмфиземой, чем у здоровых доноров, включая аутоантитела против коллагенов I, II и IV типов [13], коллагена V типа и эластина [14]. Основная функция белков клеточного матрикса заключается в поддержании структурной целостности легких. Поскольку деградация матриксных белков является признаком эмфиземы, они наравне с белками эпителиальных клеток бронхов являются перспективными кандидатами для выявления аутореактивности при БА тяжелого течения, в том числе ассоциированной с ХОБЛ.

Среди всех исследуемых IgG-аутоАТ наибольший интерес представляют выявленные нами аутоантитела IgG4 субкласса, количество и частота обнаружения которых были наиболее выражены при легкой БА и в период ремиссии заболевания в противоположность уровню IgE-аутоАТ. Выявленная нами положительная корреляция содержания IgG4-аутоАТ с ИЛ-10 свидетельствует о переключении регуляторных механизмов в сторону репаративных процессов в бронхолегочной ткани при БА у этих пациентов. При этом у больных тяжелой формой БА, особенно при обострении процесса, уровень IgG4-аутоАТ снижался, что косвенно свидетельствовало о недостаточности функции Трег-клеток.

Обращает на себя внимание повышенное содержание IgG4-аутоАТ у больных АР, средний уровень которых к кератину, коллагену VI типа и эластину значительно превышал показатели таковых у больных БА. Известно, что процессы ремоделирования на ранних этапах течения заболевания БА начинаются уже у детей и протекают параллельно с персистирующим бронхиальным воспалением. Несмотря на разную локализацию патоморфологических изменений при АР и БА, процессы воспаления рассматриваются как единый патологический процесс, который затрагивает респираторный тракт на различном уровне. При этом меньшая выраженность локальной деструкции субэпителиальных тканей при АР, по-видимому, сопровождается более полноценным иммунорегуляторным механизмом с повышенным синтезом IgG4-аутоАТ. По-видимому, выработка IgG4-аутоАТ может свидетельствовать не только об активности регуляторного звена иммунитета, но и о запуске процесса ремоделирования в тканях бронхолегочной системы.

Хронический воспалительный процесс при БА, способствующий формированию аутоиммунитета, может быть представлен следующим образом. Классический путь Th2 приводит к высвобождению ИЛ-5, ИЛ-4, ИЛ-13, рекрутированию эозинофи-

лов, лимфоцитов и способствует переключению класса IgG на IgE. Активация эозинофилов и их дегрануляция сопровождаются высвобождением эозинофильной пероксидазы (ЭПО) и других медиаторов, привлекающих лимфоциты в подслизистую оболочку. Аутореактивные лимфоциты, в небольшом количестве присутствующие в общем пуле привлеченных лимфоцитов, в условиях сниженной функции регуляторных клеток вызывают повреждение эпителия бронхов *in situ*.

Локализующиеся кластеры В-клеток с включенными АГ-презентирующими клетками (АПК) и Т-клетками (так называемые гранулемы [15, 16]), находящиеся в непосредственной близости от очага повреждения, продуцируют аутоантитела, в том числе IgE-класса. Низкие уровни поликлональных IgG-аутоАТ (таких как анти-ЭПО IgG и ANA), первично образованные в процессе воспаления, запускают индуцированный иммуноглобулинами цитолитический процесс рекрутированных гранулоцитов, в том числе эозинофилов, высвобождающих эотаксин, тем самым увеличивая спектр собственных антигенов. Это в свою очередь приводит к премированию антигенами АПК и В-клеток и увеличению продукции аутоАТ *in situ* [5].

Таким образом, усиление IgE-опосредованного иммунного ответа к аутоАГ у больных БА тяжелого течения может отражать более глубокую степень альтерации бронхолегочной ткани, когда процесс хронического аллергического воспаления перестает ограничиваться эпителиальным монослоем и распространяется за пределы базальной мембраны с вовлечением гладкомышечного слоя слизистой бронхов.

#### Информация об источниках финансирования

НИР: № государственной регистрации АААА-А17-117120150027-5 (Раздел: Клинико-иммунологические особенности течения и роль факторов вирусно-бактериальной природы в формировании хронических воспалительных заболеваний бронхолегочной системы).

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что они не имеют конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Holgate ST. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Immunol Rev.* 2011;242(1):205-219. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01030.x.
- Hashimoto S, Matsumoto K, Gon Y, Takahashi N, Ichiwata T, Pawankar R. Update on airway inflammation and remodeling in asthma. *Allergy Clin Immunol Int – J World Allergy Org.* 2007;19:178-184. DOI: 10.1027/0838-1925.19.5.178.
- Pohunek P, Warner JO, Turzikova J, Kudrman J, Roche WR. Markers of eosinophilic inflammation and tissue remodelling in children before clinically diagnosed bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16:43-51. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2005.00239.x.
- Федосеев ГБ, Трофимов ВИ, Петрова МА (ред.). Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика. Нордмед-Издат., СПб., 2011:344 [Fedoseev GB, Trofimov VI, Petrova MA (red.). *Mnogolikaia bronhial'naiia astma, diagnostika, lechenie i profilaktika.* Nordmed-Izdat., SPb., 2011:344 (In Russ.)].
- Mukherjee M, Nair P. Autoimmune Responses in Severe Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(5):428-447. DOI: 10.4168/aair.2018.10.5.428.
- Kariyawasam M, Semitekolou DS, Robinson, Xanthou G. Activin-A: A novel critical regulator of allergic asthma. *Clinical & Experimental Allergy.* 2011; 41(11):1505-1514. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03784.x.
- Nahm DH, Lee YE, Yim EJ, Park HS, Yim H, Kang Y et al. Identification of cytokeratin 18 as a bronchial epithelial autoantigen associated with nonallergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1536-1539. DOI: 10.1164/rccm.200201-0090C.
- Samoylikov P, Gervazieva V, Kozhevnikov S. Association between autoimmune reactions and severity of atopic dermatitis in children with herpes virus infection. *World Allergy Organization Journal.* 2013;6(1):8. DOI: 10.1186/1939-4551-6-8.
- Конищева АЮ, Самойликов ПА, Штерншис ЮА, Гервазиева ВБ. Определение IgG-антител к тканевым антигенам у больных аллергическими заболеваниями. *Аллергология и иммунология.* 2009;10(1):17-22 [Konishcheva AYU, Samoylikov PA, Shternshis YuA, Gervaziyeva VB. *Opredeleniye IgG-antitel k tkanevym antigenam u bol'nykh allergicheskimi zabolevaniyami.* Allergologiya i immunologiya. 2009;10(1):17-22 (In Russ.)].
- Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol.* 2006;41(7):613-625. DOI: 10.1007/s00535-006-1862-6.
- Казанцева ИА, Лишчук СВ. IgG4-связанная склерозирующая болезнь. *Архив патологии.* 2011;73(3):40-43 [Kazantseva IA, Lishchuk SV. *IgG4-svyazannaya skleroziruyushchaya bolezn'.* Arkhiv patologii. 2011;73(3):40-43 (In Russ.)].
- Maurer M, Altrichter S, Schmetzer O, Scheffel J, Church MK, Metz M. Immunoglobulin E-Mediated Autoimmunity. *Front Immunol.* 2018;9:689. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00689.
- Packard TA, Li QZ, Cosgrove GP, Bowler RP, Cambier JC. COPD is associated with production of autoantibodies to a broad spectrum of self-antigens, correlative with disease phenotype. *Immunol Res.* 2013;55(1-3):48-57. DOI: 10.1007/s12026-012-8347-x.
- Brandsma CA, Kerstjens HA, Geerlings M, Kerkhof M, Hylkema MN, Postma DS et al. The search for autoantibodies against elastin, collagen and decorin in COPD. *Eur Respir J.* 2011;37(5):1289-1292. DOI: 10.1183/09031936.00116710.
- Zen Y, Kitagawa S, Minato H, Kurumaya H, Katayanagi K, Masuda S et al. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. *Hum Pathol.* 2005;36(7):710-717. DOI: 10.1016/j.humpath.2005.05.011.

16. Wenzel SE, Vitari CA, Shende M, Strollo DC, Larkin A, Yousem SA. Asthmatic granulomatosis: a novel disease with asthmatic and granulomatous features. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:501–507. DOI: 10.1164/rccm.201203-0476OC.

Статья поступила 28.12.2018 г., принята к печати 30.01.2019 г.  
Рекомендована к публикации Л.В. Лусс

#### Информационная страница

Гервазиева Валентина Борисовна, ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией аллергодиагностики.

Конищева Анна Юрьевна, кандидат медицинских наук, в.н.с. лаборатории аллергодиагностики.

Самойликов Павел Владимирович, кандидат медицинских наук, с.н.с. лаборатории аллергодиагностики.

Магаршак Ольга Олеговна, кандидат медицинских наук, с.н.с. лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний.

Мазурина Светлана Александровна, кандидат биологических наук, в.н.с. лаборатории аллергодиагностики.

Сверановская Валерия Вениаминовна, кандидат медицинских наук, в.н.с. лаборатории аллергодиагностики.

#### Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы. Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

## IgE AND IgG4-AUTOANTIBODIES IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Gervazieva V.B., Konishcheva A.Yu., Samoilikov P.V., Magarshak O.O., Mazurina S.A., Sveranovskaya V.V.

Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera; 5 a, Maliy Kazenniy per., Moscow, 105064, Russia

**Key words:** autoreactivity, IgE-, IgG4-autoantibodies, bronchial asthma, AH keratin, collagens type III and VI, myosin, elastin

**The aim.** Special interest has been recently noted in the autoreactivity as one of the mechanisms of bronchial asthma (BA) pathogenesis. The purpose of the study was to determine levels of IgE- and IgG4-autoantibodies (autoAbs) to tissue antigens (Ag) — keratin, collagen III and VI types, myosin and elastin using adapted ELISA method in blood serum of 88 patients with bronchial asthma (BA) of different severity and clinical course.

**Results.** We determined that in patients with BA the quantitative levels and frequency of IgE-autoAbs to all those Ags were significantly enhanced and were more prominent in severe (59–81%) than in mild and moderate BA ( $p < 0.05$ ) and were decreased during BA exacerbation. We also found increased frequency of detection and higher levels of IgE-Abs in long-term disease natural course (more than 5 years). The levels of IgG4-Abs to all listed Ags in patients with asthma was also enhanced compared with healthy people, but its levels oppositely decreased as the disease severity worsened. The frequency of elevated IgG4-autoAbs had higher prevalence among patients with mild BA. Direct correlation between the IgG4-autoAbs and IL-10 in the serum of patients with BA mild and moderate severity was indicated.

**Conclusions.** IgE-autoAbs, when detected in patients with asthma, reflect the degree of lung tissue alterations and correlate with the disease severity, while IgG4-autoAT could indicate the functional activity of immune regulatory mechanisms.



УДК 616.514

# Влияние гиповитаминоза D на активность хронической спонтанной крапивницы

Витчук А.В.<sup>1</sup>, Ковригина Н.В.<sup>1</sup>, Аксенова С.А.<sup>1</sup>, Слабкая Е.В.<sup>1</sup>, Волкова Е.В.<sup>2</sup>,  
Битюцкая В.В.<sup>2</sup>, Мешкова Р.Я.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Смоленский государственный медицинский университет; Россия, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28

<sup>2</sup> Областной центр аллергологии и иммунологии; Россия, 214006, г. Смоленск, ул. Фрунзе, д. 40

**Ключевые слова:** хроническая спонтанная крапивница (ХСК), гиповитаминоз D, 25(OH)D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, холекальциферол, Urticaria activity score-7 (UAS-7)

**Цель исследования.** Изучить влияние гиповитаминоза D на активность хронической спонтанной крапивницы (ХСК) и клиническую эффективность холекальциферола в комплексной терапии больных с разным исходным уровнем метаболитов витамина D.

**Материалы и методы.** В исследование включены 48 больных ХСК, из них 20 пациентов в основную группу, 28 — в группу сравнения. Группу контроля составили 26 здоровых доноров. Больным ХСК основной группы вне зависимости от исходного уровня витамина D к базисной терапии антигистаминными препаратами 2-го поколения был добавлен водный раствор холекальциферола (витамин D<sub>3</sub>) в дозе 10 000 ЕД/сут. Курс лечения холекальциферолом составил 4 нед. В сыворотке крови пациентов до и после лечения и у доноров определяли концентрацию 25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Постановка диагноза гиповитаминоза D осуществлялась на основании данных концентрации 25(OH)D < 30 нг/мл. Активность ХСК оценивали по показателям шкалы активности крапивницы Urticaria activity score-7 (UAS-7).

**Результаты.** Гиповитаминоз D встречается с одинаковой частотой у больных ХСК и в группе практически здоровых доноров. В то же время активность ХСК у больных на фоне гиповитаминоза D достоверно выше, чем у пациентов с нормальным уровнем витамина D, о чем свидетельствуют показатели UAS-7 (соответственно 24,3±13,68 и 17,5±8,1 балла; p<0,05). Выявлена отрицательная корреляция между активностью ХСК и концентрацией 25(OH)D у больных с гиповитаминозом D. Коррекция гиповитаминоза D приемом водного раствора холекальциферола в дозе 10 000 ЕД/сут на протяжении 4 нед с одновременной базисной терапией антигистаминными препаратами второго поколения приводит к достоверному снижению UAS-7, однако полного контроля заболевания не происходит. У пациентов с исходно нормальным уровнем 25(OH)D дополнительное введение в терапию витамина D не приводит к достоверным изменениям UAS-7. Концентрация 1,25(OH)<sub>2</sub>D в сыворотке крови больных ХСК не зависела от наличия или отсутствия гиповитаминоза D и не изменилась на фоне терапии холекальциферолом.

**Заключение.** Наличие гиповитаминоза D является фактором, способствующим повышению активности ХСК. Имеется отрицательная корреляция между активностью заболевания (UAS-7) и концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови больных. Достоверных изменений концентрации 1,25(OH)<sub>2</sub>D не выявлено. Коррекция гиповитаминоза D у больных ХСК не приводит к полному контролю заболевания, но способствует достоверному снижению ее активности.

## Введение

За последнее десятилетие показано, что достаточная обеспеченность организма витамином D помимо поддержания здоровья костной и мышечной ткани также необходима и для профилактики множества других патологий, в том числе связанных

с нарушениями в иммунной системе [1]. Под термином «витамин D» объединяют группу сходных по химическому строению нескольких форм витамина D [1]. Гиповитаминоз D определяется по уровню кальцидиола — 25(OH)D, нижняя граница которого составляет 30 нг/мл [1]. Однако 25(OH)D является биологически неактивным метаболитом, который после трансформации превращается в биологически активный кальцитриол — 1,25(OH)<sub>2</sub>D [1]. Именно 1,25(OH)<sub>2</sub>D обладает непосредственным влиянием на большинство клеток организма,

*Адрес для корреспонденции*

Витчук Александр Владимирович  
E-mail: Djonnyfunt@mail.ru

включая клетки иммунной системы [1]. В число иммуномодулирующих эффектов  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  входит воздействие на тучные клетки, дегрануляция которых является центральным звеном патогенеза хронической спонтанной крапивницы (ХСК).  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , являясь лигандом к экспрессируемым тучными клетками специфическим рецепторам к витамину D (VDR), активирует соответствующие гены в мастоците [2]. Фундаментальные исследования демонстрируют возможность  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  регулировать различные фазы жизненного цикла тучных клеток.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  подавляет созревание предшественников мастоцитов в костном мозге, угнетает пролиферацию и активацию тучных клеток (в том числе IgE-опосредованную), тормозит выделение гистамина [3, 4]. Кроме прямого действия на тучные клетки, описана связь витамина D с другим важным патогенетическим компонентом ХСК – IgE.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  подавляет продукцию IgE человеческими В-лимфоцитами *in vitro* [5]. Между  $25(\text{OH})\text{D}$  и IgE имеется нелинейная корреляция: выделяются 2 пороговые концентрации  $25(\text{OH})\text{D}$  (менее 10 нг/мл и более 54 нг/мл), связанные с высокими уровнями IgE в сыворотке крови [6]. Таким образом, витамин D способен влиять на основные звенья патогенеза ХСК. Положительный клинический эффект применения витамина D в лечении пациентов с ХСК был впервые описан в 2011 г. [7]. В последующем показано, что у больных ХСК с гиповитаминозом D использование терапевтических доз витамина D (от 4000 до 10 000 ЕД/сут) приводит к уменьшению активности крапивницы [8–10]. В то же время имеются единичные работы, в которых также был получен клинический эффект при назначении витамина D вне зависимости от исходного уровня  $25(\text{OH})\text{D}$  [11, 12]. Это вызывает необходимость углубления исследований по клинической эффективности витамина D у пациентов с разным исходным уровнем  $25(\text{OH})\text{D}$ . Кроме того, данные о корреляции между уровнем витамина D и тяжестью ХСК неоднозначны, а именно: одни авторы указывают на связь между концентрацией  $25(\text{OH})\text{D}$  и активностью заболевания, а другие подобной корреляции не отмечают [8, 10, 13]. Помимо этого в литературе отсутствуют сведения о зависимости между активным метаболитом  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  и активностью заболевания.

**Целью** нашего исследования явилось изучение влияния гиповитаминоза D на активность ХСК и клиническую эффективность холекальциферола в комплексной терапии больных с разным исходным уровнем метаболитов витамина D.

### Материалы и методы

В исследование были включены 48 больных ХСК, находившихся на базисной терапии антигистаминными препаратами (АГП) 2-го поколения, и

26 практически здоровых доноров. Пациенты с ХСК были разделены методом случайной выборки на 2 группы. В основную группу вошли 20 пациентов (17 женщин и 3 мужчин, средний возраст –  $44,8 \pm 13,5$  года), которым вне зависимости от исходного уровня витамина D к базисной терапии был добавлен водный раствор холекальциферола (витамин  $\text{D}_3$ ) в дозировке 10 000 ЕД/сут. Курс лечения холекальциферолом составил 4 нед. Группу сравнения составили 28 больных ХСК (23 женщины и 5 мужчин, средний возраст –  $43,5 \pm 14,9$  года), которые находились только на базисной терапии АГП 2-го поколения без добавления витамина D. В группу контроля включены 26 здоровых лиц (22 женщины и 4 мужчины, средний возраст –  $44,1 \pm 14,4$  года). Критерии исключения: 1) наличие индуцируемых видов крапивниц; 2) наличие любого другого кожного заболевания, сопровождающегося хроническим зудом, которое могло повлиять на оценку и результаты исследования (атопический дерматит, уртикарный васкулит, сенильный зуд и пр.); 3) изменение базисной терапии АГП 2-го поколения; 4) применение во время исследования АГП 1-го поколения, глюкокортикоидных препаратов, моноклональных анти-IgE антител, антилейкотриеновых препаратов, иммуноглобулинов для внутривенного введения, циклоспорина А; 5) наличие противопоказаний или гиперчувствительности к витамину  $\text{D}_3$ ; 6) прием препаратов витамина D в течение не менее 6 мес до начала обследования. Концентрации метаболитов витамина D [ $25(\text{OH})\text{D}$  и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ] в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием тест-систем CloudCloneCorp. (Houston, USA) на ридере фирмы Dynex Technologies, длиной волны 450 нм. Гиповитаминоз D устанавливался при концентрации  $25(\text{OH})\text{D}$  менее 30 нг/мл. Для уменьшения сезонных влияний на обмен витамина D забор крови проводили в течение 3 последовательных месяцев (с февраля по апрель). Активность ХСК оценивали по показателям валидированного опросника – шкалы активности крапивницы Urticaria activity score (UAS-7). Статистический анализ проводили методами непараметрической статистики. Описательную статистику анализировали, используя среднее и среднеквадратическое отклонение ( $M \pm s$ ), определение 95% достоверного индекса (95% ДИ). Для расчета уровня значимости (p) использовали критерий Манна–Уитни, критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Критической величиной уровня значимости p считали 0,05. Для обработки данных использовали программное обеспечение MS Excel и R-statistics.

### Результаты

На первом этапе исследования нами было изучено содержание основных метаболитов витамина D

у больных ХСК и в группе контроля. Постановка диагноза гиповитаминоза D осуществлялась на основании данных концентрации 25(OH)D <30 нг/мл. Оказалось, что средняя концентрация 25(OH)D в основной группе у больных с гиповитаминозом D составила 18,7±7 нг/мл, в группе сравнения – 14,9±3,86 нг/мл. Полученные данные у больных ХСК были сопоставимы с результатами в контрольной группе – 17,1±5,28 нг/мл (табл. 1).

следует рассматривать гиповитаминоз D как специфическое коморбидное состояние при ХСК. Кроме того, результаты эпидемиологических исследований показывают, что в настоящее время не менее 50% населения в различных странах и регионах мира характеризуются низкой обеспеченностью витамином D [1].

Сравнительное исследование концентрации обоих метаболитов витамина D у пациентов с ХСК до и после лечения холекальциферолом показало,

**Таблица 1. Исходная концентрация 25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D в сыворотке крови больных ХСК и здоровых доноров**

Исходный уровень витамина D	Основная группа		Группа сравнения		Группа контроля	
	25(OH)D нг/мл	1,25(OH) <sub>2</sub> D пг/мл	25(OH)D нг/мл	1,25(OH) <sub>2</sub> D пг/мл	25(OH)D нг/мл	1,25(OH) <sub>2</sub> D пг/мл
Гиповитаминоз D	18,7±7,00*	30,8±12,43	14,9±3,86**	31,6±8,05	17,1±5,28***	30,6±7,51
Нормальный уровень витамина D	51,6±17,12	29,1±6,21	52,5±16,82	28,1±7,59	42,8±17,23	28,4±8,92

Примечание. \*p<0,05 – статистически достоверная разница концентрации 25(OH)D внутри основной группы; \*\*p<0,05 – статистически достоверная разница концентрации 25(OH)D внутри группы сравнения; \*\*\*p<0,05 – статистически достоверная разница концентрации 25(OH)D внутри группы контроля.

**Таблица 2. Процент больных ХСК и здоровых доноров с различным уровнем 25(OH)D**

Исходный уровень витамина D	Основная группа до лечения витамином D			Группа сравнения			Группа контроля		
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ
Гиповитаминоз D	12	60,0	38,0–82,0	14	50,0	31,1–68,9	14	53,8	34,3–73,3
Нормальный уровень витамина D	8	40,0	18,0–62,0	14	50,0	31,1–68,9	12	46,2	26,7–65,7
Итого	20	100		28	100		26	100	

У пациентов с ХСК, у которых не было выявлено гиповитаминоза D, средняя концентрация 25(OH)D также достоверно не отличалась от показателей в группе здорового контроля. Следует отметить, что в единичных случаях у пациентов с ХСК концентрация 25(OH)D была в районе верхней границы нормального диапазона.

Помимо основного метаболита 25(OH)D нами впервые было проведено изучение концентрации активного метаболита 1,25(OH)<sub>2</sub>D в сыворотке крови больных ХСК. Оказалось, что независимо от статуса витамина D достоверной разницы в содержании данного активного метаболита как у пациентов с ХСК, так и в контрольной группе не выявлено.

Частота встречаемости гиповитаминоза D у больных ХСК и здоровых доноров была сопоставимой (табл. 2).

Как видно из табл. 2, более чем у половины больных ХСК и здоровых доноров имел место гиповитаминоз D, что совпадает с данными, полученными другими авторами [8, 14]. Поскольку встречаемость гиповитаминоза D у пациентов с ХСК сопоставима с показателями в группе здорового контроля, то не

что независимо от исходного статуса витамина D происходит ожидаемое повышение концентрации 25(OH)D как в группе с исходно низким, так и с нормальным уровнем витамина D (табл. 3).

Что касается активного метаболита витамина D, то, как ранее нами было показано, средний уровень 1,25(OH)<sub>2</sub>D у больных ХСК находится в пределах нормального диапазона и не отличается от группы контроля [15]. Результаты настоящего исследования также показали отсутствие достоверных изменений концентрации 1,25(OH)<sub>2</sub>D у больных ХСК как до, так и после проведенного после курса терапии витамином D.

### Обсуждение

Таким образом, изучение концентрации метаболитов витамина D выявило тот факт, что по уровню 25(OH)D пациенты с ХСК представляют собой неоднородную группу. Немногим более половины из них имеют гиповитаминоз D, тогда как у остальных пациентов концентрация витамина D находится в диапазоне нормальных величин. В связи с этим

**Таблица 3. Концентрации 25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D в сыворотке крови больных ХСК основной группы до и после лечения витамином D**

Исходный уровень витамина D	25(OH)D нг/мл		1,25(OH) <sub>2</sub> D пг/мл	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гиповитаминоз D	18,7±7,00	46,2±14,70*	30,8±12,43	31,3±5,25
Нормальный уровень витамина D	51,6±17,12	66,4±26,80**	29,1±6,21	35,2±11,36

Примечание. \*p<0,05 – статистически достоверная разница в группе больных ХСК с гиповитаминозом D; \*\*p<0,05 – статистически достоверная разница в группе больных ХСК с исходным нормальным уровнем витамина D.

представляло интерес провести сравнительное исследование активности ХСК в зависимости от исходного уровня витамина D, а также после включения в комплексное лечение витамина D (табл. 4).

Как видно из представленных данных, у пациентов с гиповитаминозом D течение крапивницы носит более тяжелый характер, а активность заболевания достоверно выше по сравнению с пациентами, у которых ХСК протекает на фоне нормального содержания витамина D. Следует особо отметить, что коррекция гиповитаминоза D приводит к достоверному снижению активности заболевания, хотя и не достигает полного контроля (UAS-7 соответственно 24,3±13,68 и 15,8±12,43 балла). У пациентов с исходно нормальным уровнем 25(OH)D дополнительное введение в терапию витамина D нецелесообразно, так как не приводит к достоверным изменениям показателя активности заболевания.

В литературе нет однозначного мнения о корреляции между уровнем витамина D и тяжестью ХСК. Так, одни авторы указывают на связь между концентрацией 25(OH)D и активностью заболевания, другие подобной корреляции не находят [8, 10, 13]. В связи с этим нами было проведено изучение корреляционных взаимоотношений между концентрацией 25(OH)D и UAS-7 (см. рисунок).

Полученные данные демонстрируют, что у пациентов с гиповитаминозом D имеется отрицательная корреляция между активностью заболевания и

концентрацией 25(OH)D. В то же время у больных ХСК с нормальным уровнем витамина D подобная корреляция нами не установлена.

#### Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

#### Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют, что они не имеют конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

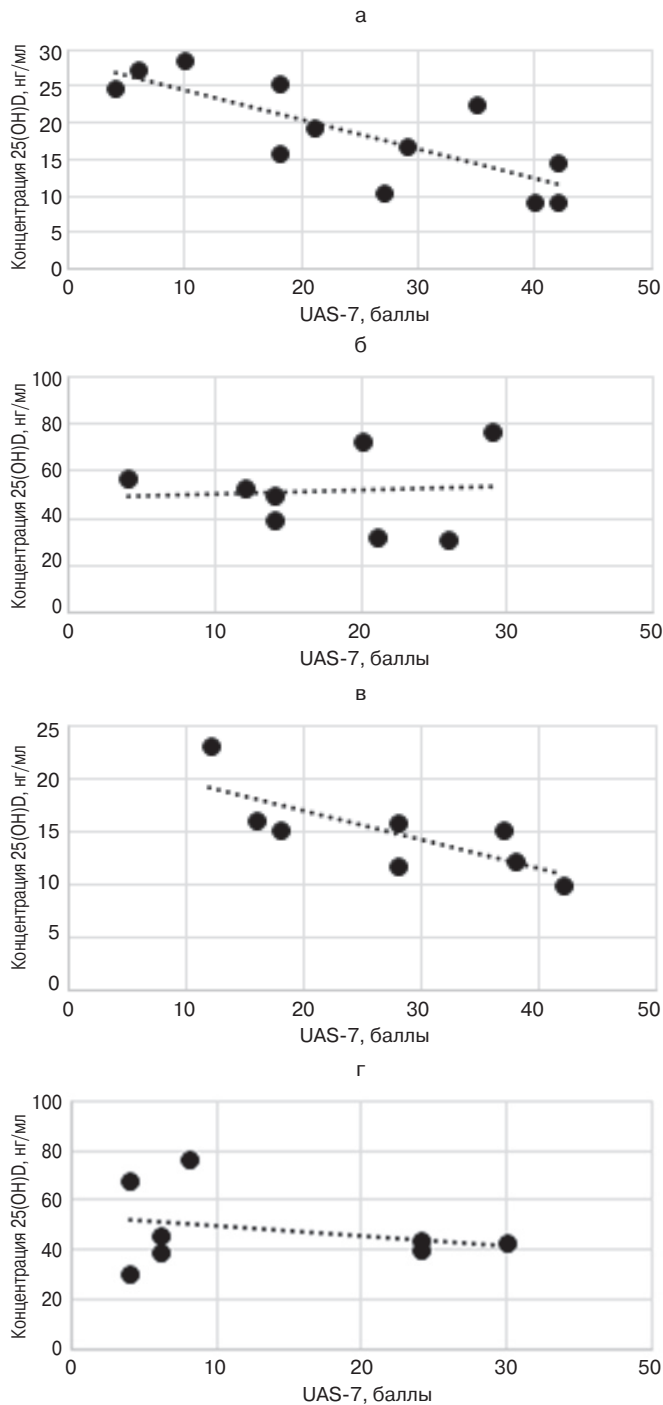
1. Громова ОА, Торшин ИЮ. Витамин D – смена парадигмы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Gromova OA, Torshin IJU. Vitamin D – smenaparadigmi. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (In Russ.)].
2. Yu C, Fedoric B, Anderson PH, Lopez AF, Grimbaldston MA. Vitamin D<sub>3</sub> signalling to mast cells: A new regulatory axis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011;43(1):41-46. DOI: 10.1016/j.biocel.2010.10.011.
3. Shalita-Chesner M, Koren R, Mekori YA, Baram D, Rotem C, Liberman UA. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> enhances degranulation of mast cells. *Mol Cell Endocrinol.* 1998;142(1-2):49-55.
4. Yip KH, Kolesnikoff N, Yu C, Hauschild N, Taing H, Biggs L. Mechanisms of vitamin D<sub>3</sub> metabolite repression of IgE-dependent mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1356-1364. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.030.
5. Hartmann B, Heine G, Babina M, Steinmeyer A, Zügel U, Radbruch A. Targeting the vitamin D receptor inhibits the B-cell-dependent allergic immune response. *Allergy.* 2011;66(4):540-548. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02513.x.
6. Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, Power C. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE – a significant but nonlinear rela-

**Таблица 4. Показатели UAS-7 у пациентов с ХСК до и после лечения витамином D (баллы)**

Исходный уровень витамина D	Основная группа		Группа сравнения
	До лечения витамином D	После лечения витамином D	
Гиповитаминоз D	24,3±13,68*	15,8±12,43**	23,4±7,95***
Нормальный уровень витамина D	17,5±8,10	16,7±7,00	17,3±16,45

Примечание. \*p<0,05 – статистически достоверная разница внутри основной группы до лечения; \*\*p<0,05 – статистически достоверная разница у больных с гиповитаминозом D до и после лечения; \*\*\*p<0,05 – статистически достоверная разница внутри группы сравнения.





**Рисунок.** Корреляционный анализ концентрации 25(OH)D в сыворотке крови к UAS-7: а) коэффициент корреляции между концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови и показателями UAS-7 у пациентов ХСК с гиповитаминозом D до лечения холекальциферолом в основной группе –  $r = -0,769$  ( $p < 0,05$ ); б) коэффициент корреляции между концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови и показателями UAS-7 у пациентов ХСК с нормальным уровнем витамина D до лечения холекальциферолом в основной группе –  $r = -0,077$  ( $p > 0,05$ ); в) коэффициент корреляции между концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови и показателями UAS-7 у пациентов ХСК с гиповитаминозом D в группе сравнения –  $r = -0,78$  ( $p < 0,05$ ); г) коэффициент корреляции между концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови и показателями UAS-7 у пациентов ХСК с нормальным уровнем витамина D в группе сравнения –  $r = 0,065$  ( $p > 0,05$ )

- tionship. *Allergy*. 2009;64(4):613-620. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01865.x.
- Goetz DW. Idiopathic itch, rash, and urticaria/angioedema merit serum vitamin D evaluation: a descriptive case series. *W V Med J*. 2011;107(1):14-20.
  - Boonpiyathad T, Pradubpongsa P, Sangasapaviriya A. Vitamin D Supplements Improve Urticaria Symptoms and Quality of Life in Chronic Spontaneous Urticaria Patients. *Dermatoendocrinol*. 2014;6:e29727. DOI: 10.4161/derm.29727.
  - Ariaee N, Zarei S, Mohamadi M, Jabbari F. Amelioration of patients with chronic spontaneous urticaria in treatment with vitamin D supplement. *Clin Mol Allergy*. 2017;15:22. DOI: 10.1186/s12948-017-0078-z.
  - Thorp WA, Goldner W, Meza J, Poole JA. Reduced vitamin D levels in adult subjects with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(2):413. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.04.040.
  - Витчук АВ, Ковригина НВ, Аксенова СА, Слабкая ЕВ, Волкова ЕВ, Битюцкая ВВ. Клиническая эффективность витамина D в комплексной терапии больных с различной степенью активности хронической спонтанной крапивницы. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2018;17(1):126-131 [Vitchuk AV, Kovrigina NV, Aksenova SA, Slabkaya EV, Volkova EV, Bityuckaya VV. Klinicheskaya ehffektivnost' vitamina D v kompleksnoj terapii bol'nyh s razlichnoj stepen'yu aktivnosti hronicheskoy spontannoj krapivnicy. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoy medicinskoj akademii*. 2018;17(1):126-131 (in Russ.)].
  - Rasool R, Masoodi KZ, Shera IA, Yosuf Q, Bhat IA, Qasim I. Chronic urticaria merits serum vitamin D evaluation and supplementation; a randomized case control study. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):15. DOI: 10.1186/s40413-015-0066-z.
  - Woo YR, Jung KE, Koo DW, Lee JS. Vitamin D as a Marker for Disease Severity in Chronic Urticaria and Its Possible Role in Pathogenesis. *Ann Dermatol*. 2015;27(4):423-430. DOI: 10.5021/ad.2015.27.4.423.
  - Wang X, Li X, Shen Y, Wang X. The association between serum vitamin D levels and urticaria: a meta-analysis of observational studies. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;153(3):389-395. DOI: 10.23736/S0392-0488.17.05774-1.
  - Витчук АВ, Мешкова РЯ, Ковригина НВ, Аксенова СА, Слабкая ЕВ, Волкова ЕВ. Роль витамина D в патогенезе хронической спонтанной крапивницы. *Российский Аллергологический Журнал*. 2017;1:27-29 [Vitchuk AV, Meshkova RYa, Kovrigina NV, Aksenova SA, Slabkaya EV, Volkova EV. Role of vitamin D in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. *Russian Journal of Allergy*. 2017;1:27-29 (In Russ.)].

Статья поступила 25.01.2019 г., принята к печати 30.01.2019 г.  
Рекомендована к публикации Л.В. Луцк

### Информационная страница

Витчук Александр Владимирович, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии.

Ковригина Наталья Васильевна, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии.

Аксенова Светлана Анатольевна, кандидат медицинских наук, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный меди-

цинский университет» МЗ РФ, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии.

Слабкая Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии.

Волкова Елена Владимировна, ОГБУЗ «Клиническая больница № 1», г. Смоленск, заве. Смоленским областным центром аллергологии и иммунологии.

Битюцкая Виктория Викторовна, ОГБУЗ «Клиническая больница № 1», г. Смоленск, Смоленский областной

центр аллергологии и иммунологии, врач аллерголог-иммунолог.

Мешкова Раиса Яковлевна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии.

#### Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

## EFFECT OF HYPOVITAMINOSIS D ON THE ACTIVITY OF CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA

Vitchuk A.V.<sup>1</sup>, Kovrigina N.V.<sup>1</sup>, Aksenova S.A.<sup>1</sup>, Slabkaya E.V.<sup>1</sup>, Volkova E.V.<sup>2</sup>, Bityutskaya V.V.<sup>2</sup>, Meshkova R.Ya.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Smolensk State Medical University; 28, Krupskoj str., Smolensk, 214019, Russia

<sup>2</sup> Smolensk Regional Department of Allergy and Clinical Immunology; 40, Frunze str., Smolensk, 214006, Russia

*Key words:* chronic spontaneous urticaria (CSU), hypovitaminosis D, 25(OH)D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, cholecalciferol, Urticaria activity score-7 (UAS-7)

*The aim of the study.* To study the effect of hypovitaminosis D on the activity of CSU and the clinical efficacy of cholecalciferol in the complex therapy of patients with different baseline level of vitamin D metabolites.

*Methods.* 48 CSU patients were included in the study – 20 patients in the main group, 28 in the comparison group. The control group consisted of 26 healthy donors. Patients with CSU of the main group regardless of the initial level of vitamin D were treated with non sedative antihistamines and an aqueous solution of cholecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) at the dosage of 10,000 units/day. The course of treatment with cholecalciferol was 4 weeks. The concentration of 25(OH)D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D was determined in the blood serum of patients before and after the treatment and in control group. The diagnosis of hypovitaminosis D was carried out on the basis of 25(OH)D concentrations <30 ng/ml. The activity of CSU was assessed by the indicators of the urticaria activity score UAS-7.

*Results.* Hypovitaminosis D occurs with the same frequency in patients with CSU and in control group. At the same time, the activity of CSU in patients with hypovitaminosis D is significantly higher than in patients with normal vitamin D levels, as evidenced by UAS-7 (respectively 24.3±13.68 and 17.5±8.1; p<0.05). A negative correlation was found between the activity of CSU and the concentration of 25(OH)D in patients with hypovitaminosis D. Correction of hypovitaminosis D with an aqueous solution of cholecalciferol at a dosage of 10,000 units/day during 4 weeks with simultaneous basic therapy with non sedative antihistamines led to a reliable decrease of UAS-7, however, complete control of the disease did not occur. In patients with an initially normal level of 25(OH)D, an additional administration of vitamin D therapy does not lead to significant changes of UAS-7. The concentration of 1,25(OH)<sub>2</sub>D in the blood serum of patients with CSU did not depend on the presence or absence of hypovitaminosis D and did not change on cholecalciferol therapy.

*Conclusion.* Hypovitaminosis D is a factor contributing to an increase in CSU activity. There is a negative correlation between the activity of the disease (UAS-7) and the concentration of 25(OH)D in the blood serum of patients. There were no significant changes in the concentration of 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Correction of hypovitaminosis D in patients with CSU did not lead to complete control of the disease, but contributed to a significant decrease in its activity.

УДК 616.5-002

# РОЛЬ КОЖНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА В ДИСФУНКЦИИ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА И РАЗВИТИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ИЗ ГРУППЫ РИСКА

Мигачёва Н.Б.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
Российская Федерация, 443096, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

**Ключевые слова:** атопический дерматит, кожный микробиоценоз, дисфункция эпидермального барьера

**Обоснование.** Нарушение кожного микробиоценоза и колонизация кожи *S. aureus* при атопическом дерматите (АтД) является широко распространенным феноменом и фактором, осложняющим течение заболевания. В настоящее время не вполне понятно, какую роль играет *S. aureus* в реализации АтД у детей из группы риска по развитию аллергических заболеваний.

**Цель.** Изучение состава кожного микробиоценоза у детей раннего возраста из группы риска, а также роли *S. aureus* в дисфункции кожного барьера и реализации АтД.

**Материалы и методы.** Проведен анализ 12-месячного наблюдения за 37 детьми из группы риска по развитию аллергических заболеваний, включающий общеклиническое обследование, проведение микробиологического исследования кожи в возрасте 1 и 6 мес и изучение функции эпидермального барьера путем определения показателя трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ) в возрасте 1; 3; 6 и 12 мес. В качестве исхода рассматривалось формирование АтД в течение периода наблюдения.

**Результаты.** Частота выявления *S. aureus* на коже детей в возрасте 1 мес составила 45,9%, в возрасте 6 мес — 29,7%. Корреляционный анализ выявил ассоциацию между колонизацией кожи *S. aureus* и снижением показателей ТЭПВ ( $p=0,004$ ), а также частотой развития у них АтД ( $p<0,001$ ).

**Заключение.** Обнаружение *S. aureus* в кожном микробиоценозе детей из группы риска ассоциировано с дисфункцией эпидермального барьера и является значимым фактором риска реализации у них АтД.

Кожа человека является многофункциональным органом, участвующим в осуществлении как сложной межклеточной кооперации, так и во взаимодействии между клетками и находящимися на ее поверхности микроорганизмами. В течение многих лет специалисты в области микробиологии и дерматологии активно изучают их видовой состав, особенности колонизации, а также значение в реализации основных функций кожи и развитии патологических состояний [1]. Не вызывает сомнения высокая вариабельность микробной колонизации здоровой кожи, которая зависит от множества экзогенных и эндогенных факторов [2]. В мировой литературе накоплены сведения о зависимости состава кожного микробиома от пола и возраста, особенностей

климата и географического расположения, питания, профессии, стиля жизни и особенностей личной гигиены [3, 4]. В то же время сегодня значительно расширились представления о роли некоторых условно патогенных и патогенных микроорганизмов в этиопатогенезе кожных заболеваний [5, 6]. Более того, во многих исследованиях показана возможность положительного влияния на микробиоту кожи путем использования различных средств ухода (эмо-лентов) как у здоровых людей [7], так и у пациентов с атопическим дерматитом (АтД) [8].

Особенное значение в поддержании экосистемы кожи в свете современных исследований человеческого микробиома в норме и патологии придается роли популяции стафилококков, в особенности колонизации кожи *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) при АтД [9]. Показано, что *S. aureus* выделяется с кожи у 80–100% пациентов с АтД, в том числе с интактных участков [10], однако степень колонизации на поврежденной коже выше, чем на неповрежденной,

*Адрес для корреспонденции*

Мигачёва Наталья Бегиевна  
E-mail: nbmigacheva@gmail.com

и коррелирует с тяжестью течения заболевания [11]. Метагеномные исследования подтвердили наличие связи обострений АТД с инфицированием *S. aureus*, негативная роль которого обусловлена его протеолитической активностью, способностью вызывать активацию Т-лимфоцитов, стимулировать дегрануляцию базофилов и тучных клеток [12].

Более того, именно инфицирование и колонизация кожи пациентов *S. aureus* являются одной из важнейших проблем лечения АТД, поскольку стафилококковые суперантигены известны своей способностью не только индуцировать гиперпродукцию IgE, но и вызывать и поддерживать воспаление при АТД. Большое внимание исследователей привлекает изучение факторов, способствующих повышению колонизации кожи пациентов с АТД стафилококками, среди которых особо выделяют несостоятельность барьерной функции кожи, связанной с нарушением сальной и потовой секреции; снижение уровня секреторного IgA на поверхности кожи; влияние провоспалительных цитокинов, являющихся адгезинами для стафилококков [13]. В то же время показано, что при АТД происходит перераспределение соотношения числа и разнообразия бактерий нормального кожного микробиоценоза, снижается генетическое разнообразие микробиома, что сопровождается преобладанием *S. aureus* [14]. Такое нарушение кожного микробиоценоза при АТД является одним из факторов, поддерживающих иммунное воспаление и усиливающих вторичную дисфункцию кожного барьера [15].

Таким образом, в настоящее время остается нерешенным вопрос причинно-следственных отношений между дефектом эпидермального барьера при АТД и колонизацией кожи пациентов золотистым стафилококком. Кроме того, не вполне понятно, какую роль играет нарушение кожного микробиоценоза и инфицирование кожи *S. aureus* в реализации АТД у детей из группы риска по развитию аллергических заболеваний.

**Целью настоящего исследования** являлось изучение состава кожного микробиоценоза у детей раннего возраста из группы риска, а также роли *S. aureus* в дисфункции эпидермального барьера и реализации АТД.

### Материалы и методы

Проведено рандомизированное контролируемое исследование, в которое были включены 80 здоровых детей первого месяца жизни с отягощенным семейным анамнезом по аллергическим заболеваниям. После рандомизации дети были разделены на основную (n=38) и контрольную (n=42) группы. Все дети получили общепринятые рекомендации по профилактике АТД в соответствии с международными и российскими согласительными документами. Дети основной группы помимо общепринятых

рекомендаций получали комбинированное профилактическое вмешательство в виде специального ухода за кожей 2 раза в день в течение первых 6 мес, а также приема синбиотика в возрасте с 3 до 6 мес. Наблюдение за детьми продолжалось в течение 1 года с визитами в 1; 3; 6 и 12 мес с комплексным клиническим обследованием, двукратным проведением микробиологического исследования кожи (в 1 и в 6 мес) и исследованием функции эпидермального барьера путем определения показателя трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ). В конце наблюдения (в возрасте 12 мес) проводилось заключительное обследование пациентов с уточнением исхода — формирования АТД с определением степени тяжести заболевания (подсчет индекса SCORAD). В данной статье представлен анализ результатов наблюдения только за детьми контрольной группы, поскольку он отражает естественное развитие процесса реализации АТД у детей из группы риска, не подвергавшихся каким-либо специальным методам профилактики.

Сбор материала для микробиологического исследования осуществляли с кожи передней поверхности правого предплечья и кожи правой щеки двукратно (в возрасте 1 и 6 мес) стерильным ватным одноразовым тампоном, смоченным в стерильном физиологическом растворе. Материал в течение 2 ч после сбора в изотермических условиях доставлялся в лабораторию, где осуществлялся его посев на плотные питательные среды: кровяной агар, универсальные хромогенные среды, агар Сабуро. После культивирования проводили подсчет выросших колоний на каждой среде и рассчитывали среднее значение. Все выделенные культуры идентифицировались с использованием коммерческих тест-систем, а также с использованием метода MALDI-TOF спектрометрии.

Определение трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ) проводили методом теваметрии по давлению водяного пара над поверхностью кожи, влажности рогового слоя — методом корнеометрии с использованием прибора DermaLabCombo (CORTEX, Дания).

Результаты исследования анализировали с применением современных методов параметрической и непараметрической статистики. Проверяли гипотезы о подчинении выборки нормальному закону распределения. Переменные, подчиняющиеся нормальному закону распределения, анализировали с использованием современных методов дескриптивного, корреляционного, регрессионного, дисперсионного анализов. Качественные признаки представлены в виде долей (%), абсолютного числа. Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ); признаков, отличающихся от нормального распределения, — в виде медианы и



квартилей. Для сравнения количественных признаков использовали критерии Манна–Уитни–Вилкоксона (для независимых групп). Анализ групп пациентов в динамике наблюдения выполняли, используя парный критерий t Стьюдента и парный критерий Вилкоксона. Исследование взаимосвязей производили посредством расчета коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена. Статистическая обработка данных проведена с использованием IBM SPSS Statistics 21. Полученные результаты оценивали как статистически значимые при уровне вероятности  $p < 0,05$ .

## Результаты

В течение 12 мес наблюдения 5 детей контрольной группы выбыли из исследования в связи с несоблюдением протокола, таким образом, в окончательный анализ были включены результаты наблюдения за 37 участниками.

При первичном микробиологическом исследовании в возрасте 1 мес у детей контрольной группы было выделено и идентифицировано 88 штаммов микроорганизмов с первой точки и 71 штамм – со второй точки. Микробиоценоз кожи был представлен сообществами, состоящими от 1 до 5 различных видов микроорганизмов. Видовой состав микроорганизмов, выделенных с первой и второй точек, был однороден: преобладали различные виды стафилококков, при этом *S. aureus* был выделен у 17 детей (в 45,9% случаев). Также были выделены условно патогенные стрептококки (у 34 детей – 91,9%) и лактобактерии (у 21 ребенка – 56,8%). Энтеробактерии были представлены *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumonia* (у 6 детей – 16,2%). В небольшом количестве случаев выделялись неферментирующие грамотрицательные бактерии рода *Acinetobacter*: у 9 детей (24,3%) – *A. pittii*, у 5 (13,5%) детей – *A. ursungii*. Среднее значение показателя ТЭПВ в этом возрасте составило  $25,96 \pm 4,46$  г/м<sup>2</sup>/ч.

При проведении повторного микробиологического исследования (в 6 мес) было выделено и идентифицировано 79 штаммов микроорганизмов с первой точки и 61 штамм – со второй точки. Видовой состав микроорганизмов, выделенных с первой и второй точек, был однороден. При этом отличия заключались в количествах колониеобразующих единиц на единицу площади – со второй точки количество выделенных колоний было меньше в среднем в 2 раза. Микробиоценоз, состоящий из 2 микроорганизмов, был выявлен у 24 (64,9%) детей, из 3 микроорганизмов – у 13 (35,1%) детей. Среди них преобладающими остались различные виды стафилококков, из которых *S. aureus* сохранялся у 11 (29,7%) детей. Условно патогенные стрептококки сохранили широкое распространение (выявлялись у 27 детей – 72,9%). Среди неферментирующих грамотрицательных бактерий рода *Acinetobacter*

остались преобладающими и были выделены у 14 (37,8%) детей. Представителей лактобактерий и энтеробактерий у наблюдаемых детей в возрасте 6 мес выделено не было. Однако у 4 (10,8%) детей были выделены представители рода *Enterococcus* (*E. faecalis*), у 7 (18,9%) детей – микрококки, у 4 (10,8%) детей – бациллы.

Как видим, по сравнению с первым исследованием (в возрасте 1 мес) видовое разнообразие кожного микробиоценоза у наблюдаемых детей уменьшилось, представители транзитной микрофлоры стали встречаться значительно реже.

Важным наблюдением стала особенность распространности у детей изучаемой группы стафилококков различных видов. Так, почти у половины наблюдаемых (в 48,6% случаев) микробиота кожи состояла из двух видов стафилококков, тогда как у 6 (16,2%) детей *S. aureus* был выделен как единственный представитель стафилококков в микробиоценозе кожи. Вместе с ним были выделены различные виды стрептококков и энтерококки. Интересно, что у всех этих детей в течение периода наблюдения появились клинические проявления АТД.

Таким образом, частота выявления *S. aureus* на коже детей в наблюдаемой группе в возрасте 1 мес составила 37,8% в ассоциации и 8,1% в монокультуре, тогда как в возрасте 6 мес – 16,2% в ассоциации и 16,2% в монокультуре. При этом статистически значимых изменений в процессе наблюдения в общей частоте его обнаружения не выявлено ( $p = 0,503$ ), однако частота выявления *S. aureus* в монокультуре достоверно увеличилась ( $p = 0,002$ ).

Важной характеристикой, отражающей состояние эпидермального барьера у наблюдаемых пациентов, являлся показатель ТЭПВ, среднее значение которого статистически значимо не менялось в течение всего периода наблюдения, оставаясь на уровне 25–26 г/м<sup>2</sup>/ч (рис. 1).

Анализ клинических исходов у детей из группы риска по развитию аллергических заболеваний показал, что в возрасте 3 мес АТД выявлялся у 4 (10,8%) пациентов, в возрасте 6 мес – у 9 (24,3%) пациентов, к концу периода наблюдения (в 12 мес) – у 14 (37,8%) пациентов. Оказалось, что у детей, у которых развился АТД, значения ТЭПВ статистически значимо ( $p < 0,01$ ) превышали таковые у здоровых детей на всех этапах наблюдения (рис. 2), что согласуется с имеющимися в настоящее время представлениями о патогенетической роли дефекта эпидермального барьера в развитии АТД.

Мы проанализировали взаимосвязь присутствия *S. aureus* в кожном микробиоценозе наблюдаемых пациентов (в монокультуре и в ассоциации) со значениями ТЭПВ как одного из показателей функции эпидермального барьера. Проведенный корреляционный анализ подтвердил наличие ассоциации между этими признаками ( $p = 0,004$ ). Все дети, не

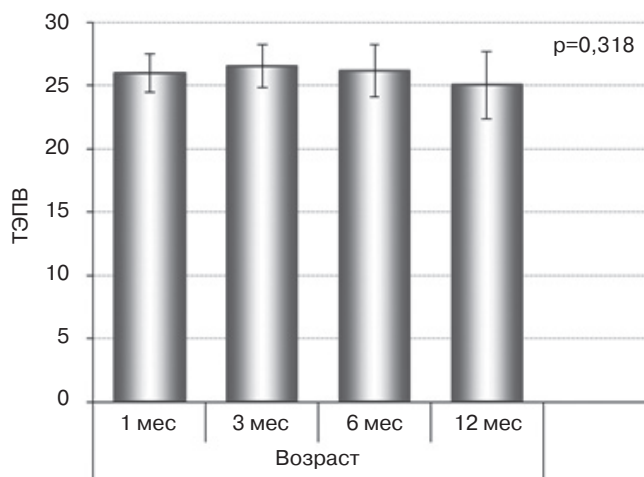


Рис. 1. Динамика показателей ТЭПВ у наблюдаемых детей

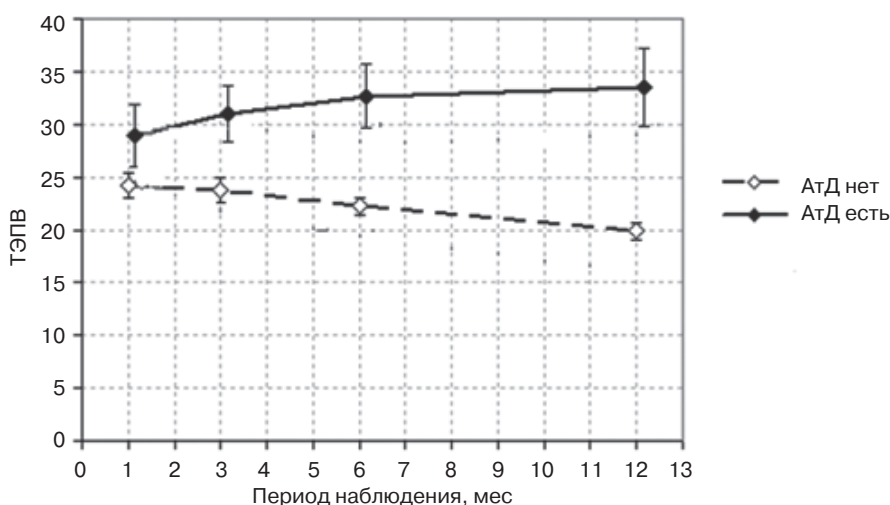


Рис. 2. Динамика ТЭПВ у детей наблюдаемой группы в зависимости от наличия или отсутствия АтД

имевшие *S. aureus* на коже в возрасте 1 мес, на 15,6% снизили чрескожную потерю влаги к 6 мес, чего не произошло у детей, имевших стафилококк на коже в начале наблюдения.

Мы провели оценку влияния раннего выявления *S. aureus* на коже детей из группы риска (в возрасте

1 мес) на частоту развития у них АтД к концу периода наблюдения (см. таблицу). Оказалось, что у детей, не имевших на коже стафилококков, АтД на первом году жизни развивался в 7,1% случаев, а у детей, на коже которых *S. aureus* выявлялся в ассоциации или монокультуре, АтД возникал в 92,9% случаев

Таблица. Частота развития АтД у детей из группы риска на первом году жизни в зависимости от выявления у них на коже *S. aureus* в возрасте 1 мес

		АтД в 12 мес				хи <sup>2</sup>	р	р попарно
		Нет		Да				
		Абс.	%	Абс.	%			
<i>S. aureus</i> на коже в 1 мес	Нет	19	82,6%	1	7,1%	20,8	<0,001	<0,001
	В ассоциации	4	17,4%	10	71,4%			0,003
	Монокультура			3	21,5%			0,090
<i>S. aureus</i> на коже в 6 мес	Нет	22	95,7%	3	21,4%	22,2	<0,001	<0,001
	В ассоциации	1	4,4%	5	35,7%			0,012
	Монокультура			6	42,9%			0,001

( $p < 0,001$ ). Выявление такой тесной взаимосвязи подтверждает, что обнаружение на коже стафилококков, как в монокультуре, так и в ассоциации, уже в раннем возрасте является фактором риска развития АТД.

Кроме того, изучение ассоциации между присутствием *S. aureus* в кожном микробиоценозе детей, у которых развивался АТД, и степенью тяжести заболевания подтвердило более высокую частоту среднетяжелого и тяжелого течения АТД у детей с наличием стафилококка ( $p = 0,005$ ). Более того, ни у одного ребенка с выявлением на коже *S. aureus* в монокультуре не наблюдалось легкого течения АТД.

### Обсуждение

Анализируя результаты проведенного исследования, можно сделать вывод о том, что обнаружение *S. aureus* (как в монокультуре, так и в ассоциации) в кожном микробиоценозе детей с наследственной предрасположенностью к развитию аллергических заболеваний сопряжено со снижением у них показателей ТЭПВ. Проведенный корреляционный анализ Спирмена подтвердил наличие ассоциации между этими признаками, хотя причинно-следственная связь в данном случае неоднозначна, поскольку как первичное снижение защитных свойств кожи, сопровождаемое высокими показателями ТЭПВ, может способствовать контаминации кожи *S. aureus*, так и, напротив, присутствие стафилококков может приводить ко вторичному дефекту эпидермального барьера.

Таким образом, представленные результаты подтверждают, что *S. aureus* является, с одной стороны, фактором риска развития АТД у детей раннего возраста из группы риска и, с другой стороны, фактором его более тяжелого течения у детей, реализовавших заболевание.

Понимание выявленных взаимосвязей является серьезным основанием для разработки и внедрения в реальную клиническую практику профилактических мероприятий не только для пациентов, страдающих АТД, но и для здоровых новорожденных детей из группы риска. Так, раннее использование специальных средств ухода за кожей (эмолентов) у таких детей может обеспечить не только улучшение ее физико-химических характеристик (влажность рогового слоя, pH, ТЭПВ), но и положительно влиять на состав кожного микробиоценоза, создавая препятствия для колонизации кожи *S. aureus*.

### Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

### Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Kong HH, Segre JA. Skin microbiome: looking back to move forward. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3):933-939. DOI: 10.1038/jid.2011.417.
2. Grice E, Segr J. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):244-253. DOI: 10.1038/nrmicro2537.
3. Аравийская ЕР, Соколовский ЕВ. Микробиом: новая эра в изучении здоровой и патологически измененной кожи. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016;(3):102-109 [Aravijskaya ER, Sokolovskij EV. Mikrobiom: novaya ehra v izuchenii zdorovoj i patologicheski izmenennoj kozhi. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2016;(3):102-109 (In Russ.)].
4. Prescott SL, Larcombe DL, Logan AC, West C, Burks W, Caraballo L. The skin microbiome: impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity, and systemic immune programming. *World Allergy Organ J.* 2017;22;10:29. DOI: 10.1186/s40413-017-0160-5.
5. Джораева СК, Гончаренко ВВ, Щеголева ЕВ, Щербакоева ЮВ, Безрученко АА. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов макроорганизма и клиническая значимость их нарушений. *Дерматология и венерология.* 2015;2:5-19 [Dzhoraeva SK, Goncharenko VV, Schegoleva EV, Scherbakova YuV, Bezruchenko AA. Sostav i funkcii mikrobiocenozov razlichnyh biotopov makroorganizma i klinicheskaya znachimost' ih narushenij. *Dermatologiya i venerologiya.* 2015;2:5-19 (In Russ.)].
6. Сергеев АЮ, Бурцева ГН, Сергеев ВЮ. Стафилококковая колонизация кожи, антибиотикорезистентность и противомикробная терапия при распространенных дерматозах. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2014;4:42-55 [Sergeev AYU, Burceva GN, Sergeev VYU. Stafilokokkovaya kolonizaciya kozhi, antibiotikorezistentnost' i protivomikrobnaya terapiya pri rasprostranennyh dermatozah. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2014;4:42-55 (In Russ.)].
7. Lee HJ, Jeong SE, Lee S, Kim S, Han H, Jeon CO. Effects of cosmetics on the skin microbiome of facial cheeks with different hydration levels. *Microbiology Open.* 2018;7:e557. DOI: org/10.1002/mbo3.557.
8. Seite S, Flores G, Henley J, Martin R, Zelenkova H, Aguilar L. Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopic dermatitis before and after emollient treatment. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(11):1365-1372.
9. Biedermann T. Dissecting the role of infections in atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol.* 2006;86(2):99-109.
10. Pascolini C. Molecular and immunological characterization of *Staphylococcus aureus* in pediatric atopic dermatitis: implications for prophylaxis and clinical management. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011:718708. DOI: 10.1155/2011/718708.
11. Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2010;22(2):125-137. DOI: 10.5021/ad.2010.22.2.125.
12. Стукова ЕИ, Кениксфест ЮВ. Патогенетическое значение золотистого стафилококка при атопическом дерматите. *Фундаментальные исследования.* 2013;7(3):680-687 [Stukova EI, Keniksfest YuV. Patogeneticheskoe znachenie zolotistogo stafilokokka pri atopicheskom dermatite. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2013;7(3):680-687 (In Russ.)].
13. Кудрявцева АВ. Нарушение кожного барьера как ведущий фактор формирования местного воспалительного процесса при атопическом дерматите. *Вестник дерматологии*

- и венерологии. 2017;4:82-89 [Kudryavceva AV. Narushenie kozhnogo bar'era kak veduschij faktor formirovaniya mestnogo vospalitel'nogo processa pri atopicheskom dermatite. Vestnik dermatologii i venerologii. 2017;4:82-89 (In Russ.)].
14. Baviera G, Leoni MC, Capra L, Cipriani F, Longo G, Maiello N. Microbiota in healthy skin and in atopic eczema. *Biomed Res Int*. 2014;2014:436921. DOI: 10.1155/2014/436921.
15. Wollina U. Microbiome in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:51-56. DOI: 10.2147/CCID.S130013.

Статья поступила 14.12.2018 г., принята к печати 30.01.2019 г.  
Рекомендована к публикации Е.С. Феденко

#### Информационная страница

Мигачёва Наталья Бегиевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ИПО СамГМУ, зам. директора ИПО СамГМУ. «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

#### Дополнительные утверждения

Автор согласна на публикацию представленной работы.

Автор подтверждает, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

## ROLE OF SKIN MICROBIOME IN EPIDERMAL BARRIER DYSFUNCTION AND DEVELOPMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN HIGH RISK INFANTS

Migacheva N.B.

Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya str., Samara, 443096, Russia

*Key words:* atopic dermatitis, skin microbiome, epidermal barrier dysfunction

**Background.** Colonization of skin with *S. aureus* in atopic dermatitis (AD) patients is a widespread phenomenon and a factor complicating the course of the disease. At present, it is not quite clear the role of *S. aureus* in the development of AD in children at risk.

The aim of our study was to describe the skin microbiome composition in young children at risk, as well as to investigate the role of *S. aureus* in skin barrier dysfunction and the development of AD.

**Material and methods.** 12 months follow-up study of 37 infants at risk has been performed. It included a general clinical examination, a microbiological investigation of skin microbiome (at 1 and 6 months), and investigation of epidermal barrier function by determining the transepidermal water loss (TEWL) at 1, 3, 6 and 12 months. Realization of AD during the observation period was considered as main outcome.

**Results.** The prevalence of *S. aureus* colonization of infants aged 1 month was 45.9%, at the age of 6 months – 29.7%. Correlation analysis revealed an association between the skin colonization with *S. aureus* and a decrease of TEWL ( $p = 0.004$ ), as well as the cumulative incidence of AD ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The detection of *S. aureus* as a part of skin microbiocenosis in AD infants at risk is associated with dysfunction of the epidermal barrier and is a significant risk factor for the AD development.



УДК 616.5-002

# АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПИМЕКРОЛИМУСА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Львов А.Н.

ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ; 127473, г. Москва, ул. Селезневская, д. 20

**Ключевые слова:** атопический дерматит, дерматозы, пимекролимус, клиническая практика

В статье приводятся современные данные по патогенетической концепции «нейрогенного воспаления» при иммуноопосредованных дерматозах. На основании анализа литературы и собственного опыта освещены основные аспекты применения пимекролимуса при атопическом дерматите и других заболеваниях кожи.

Внедрение в клиническую практику принципиально новых наружных препаратов, обладающих селективной иммуносупрессивной активностью, сравнимо с разработкой методов терапии топическими глюкокортикостероидами (ГКС). Последние годы в отечественной и зарубежной клинической практике успешно используются топические ингибиторы кальциневрина (ТИК), которые обладают выраженными противовоспалительными и противозудными свойствами и не оказывают побочных эффектов, характерных для наружных ГКС.

Основным показанием для применения ТИК (пимекролимуса и такролимуса) является *атопический дерматит* (АтД). Преобладание Th2-типа иммунного ответа, нарушение эпидермального барьера, обусловленные генетической предрасположенностью и влиянием факторов окружающей среды, нарушение микробиоты кожи, а также иные отклонения со стороны врожденного и адаптивного иммунитета – вот ключевые особенности патогенеза этого чрезвычайно распространенного состояния [1].

Интенсивный хронический зуд у больных АтД – наиболее труднокурабельный симптом. По современной концепции «нейрогенного воспаления», пулы нейропептидов, нейротрофинов, ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов индуцируют ощущение зуда преимущественно посредством стимуляции нервных окончаний. Важно значение и триггерных факторов. Так, расчесывание кожи, повышенная температура и потоотделение уси-

ливают клинические проявления АтД. Начинает преобладать гиперчувствительность кожи, при которой другие стимулы, такие как боль и тепло, уже ощущаются как зуд. Возможной причиной такой гиперчувствительности является удлинение нервных волокон, проникающих в эпидермис, наряду с сенсibilизацией периферических/центральных нервных волокон. Зуд усиливается не только под действием внешних раздражителей, но и в результате визуальной и звуковой стимуляции. Такой «контагиозный» зуд может наблюдаться именно у больных АтД [2].

Медиаторами и трасмиттерами хронического зуда при АтД являются ряд рецепторов [TRPA1, TRPV1, PAR2, рецептор высвобождающего гастрин пептида (GRPR), Mas-связанные G-белки, секретируемые молекулы (гистамин, фактор роста нервов (NGF), вещество P (SP), протеазы], а также цитокины и хемокины [например, тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-31]. Несмотря на ряд открытых вопросов, несомненным является тот факт, что зуд вызывается комплексным взаимодействием между кожей, кератиноцитами, кожными нервными волокнами, пруритогенными молекулами и периферической и центральной нервной системой [3].

Интересно, что нейроиммунные механизмы, лежащие в основе развития хронического зуда, также опосредуют формирование хронической боли и хронического кашля. Во всех указанных случаях воспалительные медиаторы вызывают периферическую сенсibilизацию, отчасти опосредуемую ионными каналами TRPA1 и Nav1.8, а также toll-подобными рецепторами. Периферическая сенсibilизация инициирует центральную сенсibilизацию, в результате наблюдается активация глии и нейрогенное

*Адрес для корреспонденции*

Львов А.Н.

E-mail: alvov@mail.ru

воспаление в ЦНС (отчасти опосредуемое toll-подобными рецепторами) с продукцией цитокинов (ФНО, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6), хемокинов (CCL2, CXCL1) и факторов роста (BDNF), поддерживающих центральную сенсбилизацию и способствующих формированию хронической боли, зуда или кашля [4].

Лечение больных АтД предполагает комплекс мер, включая стратегии избегания провоцирующих факторов, диету, наружную противовоспалительную терапию, фототерапию, противозудную терапию, по показаниям — применение противомикробных средств, системной противовоспалительной терапии, аллерген-специфической иммунотерапии. Обязательной составляющей ведения больных АтД является психосоматическое консультирование и образовательные мероприятия. На это четко указывают актуальные европейские клинические рекомендации 2018 г., основанные на консенсусе [5].

К противовоспалительным наружным средствам относят топические ингибиторы кальциневрина, среди которых важнейшим препаратом для лечения АтД как у детей, так и у взрослых является пимекролимус (Элидел), принадлежащий к классу аскомициновых макролактамов. Препарат является нестероидным селективным клеточным ингибитором транскрипции генов, кодирующих выработку провоспалительных цитокинов, обладает высокой противовоспалительной активностью в моделях кожного воспаления, относительно низкой активностью в моделях иммуносупрессии. Пимекролимус посредством TRPV1 блокирует реаккумуляцию и синтез субстанции Р — основного медиатора зуда при воспалительных заболеваниях кожи [5]. Он воздействует преимущественно на Т-лимфоциты и тучные клетки. Так, в Т-лимфоцитах пимекролимус связывается с цитозольным рецептором макрофиллином-12, ингибирует активность кальциневрин-фосфатазы, необходимой для транслокации нуклеарного фактора — активированных Т-лимфоцитов в ядро. Пимекролимус имеет высокую липофильность (превышает таковую такролимуса в 8 раз) и обладает более высокой аффинностью к макрофиллину-12. Также он блокирует образование и высвобождение провоспалительных цитокинов Th1 (ИЛ-2, интерферон- $\gamma$ ) и Th2 (ИЛ-4, 6, 10), приводящих к восстановлению функции эффекторных Т-клеток. Кроме того, пимекролимус препятствует высвобождению из активированных тучных клеток цитокинов (ИЛ-5, ИЛ-10), ФНО- $\alpha$  и других медиаторов воспаления (гистамин, серотонин, триптаза и др.).

При всем вышеуказанном пимекролимус практически не оказывает влияния на процессы синтеза коллагена. Также он в отличие от ГКС не вызывает вазоконстрикцию и не подавляет активацию клеток Лангерганса. Таким образом, атрофия кожи не развивается даже при длительном лечении. В связи

с этим пимекролимус может наноситься на любые участки кожного покрова, в том числе на особо чувствительные зоны кожи (лицо, шея), использоваться длительно, а также в раннем детском возрасте. Известно, что для лечения АтД с локализацией на лице и шее у детей в возрасте 3 мес и старше и у взрослых пимекролимус сравнимо эффективен с традиционной схемой, сочетающей ТГКС и эмоленты [6]. У большей части пациентов с атрофией кожи как осложнения стероидной терапии отмечено улучшение дерматоскопической картины после использования пимекролимуса, который может способствовать восстановлению синтеза коллагена до нормального уровня. При нанесении препарата иногда возникает ощущение жжения, преимущественно на туловище, значительно реже — на лице и складках кожи. Данная реакция связана с особенностями высвобождения субстанции Р из нервных окончаний в первые часы после первых аппликаций; субъективные ощущения через 2–3 дня после начала терапии пропадают.

Несколько слов о фармакокинетике препарата. Пимекролимус по сравнению с топическими ГКС имеет большую молекулярную массу и меньше подвергается чрескожной абсорбции после нанесения; в связи с высокой липофильностью практически полностью депонируется в верхних слоях эпидермиса. Концентрация его в крови не превышает 2 нг/мл, остается постоянно низкой, не зависит от площади обработанных препаратом участков кожи, длительности терапии, поэтому не имеет системных побочных эффектов, что определяет благоприятный профиль его безопасности.

Важной составляющей безопасного использования ТИК является понимание их возможной связи (или отсутствия таковой) с повышенным риском развития онкологических заболеваний. Так, действительно, в январе 2006 г. Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) выпустило особое предупреждение на основании наличия теоретического риска развития злокачественных новообразований, включая лимфому, при использовании ТИК. Следует отметить, однако, что в течение прошедших с тех пор лет анализ эпидемиологических и клинических данных доказательно не подтвердил наличие причинно-следственной связи между использованием ТИК и развитием злокачественных новообразований или риском развития лимфомы, в особенности при использовании пимекролимуса. Фактически число случаев развития злокачественных опухолей, наблюдаемое при лечении пимекролимусом в постмаркетинговом исследовании и зарегистрированное FDA у больных, применявших ТИК, оказалось меньше ожидаемого в общей популяции. Кроме того, среди детей, включенных в педиатрический регистр для постмаркетинговых исследований,

число случаев развития злокачественных новообразований, зарегистрированных в течение 5,5 или 6,5 года, очень мало и сходно с ожидаемым числом в общей популяции [7].

Также следует указать, что при интермиттирующем или непрерывном лечении ТИК в течение 5 лет не наблюдалось увеличения частоты развития инфекций кожи — как вирусных, так и микотических и бактериальных [8].

Таким образом, пимекролимус — представитель ТИК при наружном применении не приводит ни к побочным реакциям, характерным для ГКС, ни к общей иммуносупрессии. Назначение пимекролимуса, по данным зарубежных коллег, возможно при наличии строгих показаний (даже беременным и в период лактации) [5].

Таким образом, широкий спектр механизмов действия, доказанная эффективность и безопасность пимекролимуса обуславливают возможность его применения в клинической практике при различных хронических иммуноопосредованных заболеваниях кожи. Ведущая патогенетическая роль *иммунного и нейрогенного воспаления* характерна для ряда нозологий: АтД, экземы, псориаза, витилиго, ограниченной склеродермии и многих других. Эти процессы относятся к группе так называемых стероид-чувствительных дерматозов; следует отметить, однако, что в последнее время стали отмечаться частые случаи тахифилаксии к топическим ГКС, что приводит к торпидному течению хронических, в том числе зудящих заболеваний кожи, а наращивание потенции стероидов при монотонном их применении ведет к развитию прогнозируемых местных и системных побочных эффектов. Все это, а также участвовавшие случаи дисконформации (вплоть до формирования стойкой *стероидофобии*) обуславливают поиск новых эффективных и в то же время безопасных средств, обладающих противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами, терапии которыми наши пациенты были бы привержены. Стоит заметить, однако, что речь идет о возможной терапевтической альтернативе, особенно у детей, а также при локализации процесса на особо чувствительных участках кожного покрова.

### Атопический дерматит

На сегодняшний день пимекролимус широко применяется при АтД, при этом его высокая эффективность и безопасность доказаны в многочисленных контролируемых рандомизированных исследованиях [9, 10]. Показаниями для назначения пимекролимуса является АтД у детей (с 3-месячного возраста в отличие от такролимуса, показанного с 2-летнего возраста) и у взрослых с легкой, среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести процесса как короткими курсами, так и для осуществления длительного контроля над заболеванием. При этом

эффективность пимекролимуса сопоставима с умеренными и средними по силе ТГКС (II–III класс по европейской классификации) и с другим ингибитором кальциневрина — такролимусом, а также ГКС слабой и умеренной активности (I–II класс) [11].

Согласно клиническим рекомендациям, применение препарата возможно при резистентности к проводимым ранее методам терапии, локализации высыпаний в чувствительных зонах (лицо, аногенитальная область, кожные складки), стероидной атрофии кожи, а также после длительного непрерывного лечения ТГКС [8].

В наиболее масштабное сравнительное исследование РЕТИТЕ были включены более 2400 детей. В исследовании непосредственно сравнивали эффективность и безопасность пимекролимуса с ТГКС слабой и умеренной степенью активности. Это 5-летнее многоцентровое, открытое рандомизированное исследование было самым длительным сравнительным исследованием в терапии АтД из когда-либо проводимых. Было показано, что эффективность пимекролимуса сравнима по эффективности с ТГКС низкого и умеренного класса активности, что проявляется уже к 3-й неделе лечения. Отмечался полный регресс высыпаний при редукции площади пораженной поверхности до 0% за 78 нед с сохранением эффективности. Касаемо стероид-сберегающего эффекта, 36% пациентов, принявших участие в исследовании и применявших пимекролимус, не использовали ТГКС вообще, а в среднем по группе использовали ТГКС в течение 7 дней по сравнению с 178 днями в группе лиц, получавших только ТГКС.

Таким образом, результаты крупных рандомизированных исследований подтвердили способность пимекролимуса обеспечивать контроль над симптомами АтД с началом применения при первых признаках обострения с поддержанием длительной ремиссии без необходимости использования ТГКС, с соблюдением профиля безопасности [8–11]. В соответствии с современными международными рекомендациями [8], отечественными исследованиями [12], а также личным многолетним опытом практического применения автором статьи *пимекролимус (Элидел)* рекомендуется в качестве терапии первой линии при лечении АтД легкой и средней степени тяжести с локализацией преимущественно на чувствительных участках кожи у детей и взрослых. На других участках и при выраженном обострении дополнительно возможно одновременное применение ТГКС, например, по ротационному типу.

В последнее время пимекролимус *off label* применяется и при других иммуноопосредованных стероид-чувствительных заболеваниях. Ниже приводятся сведения о применении пимекролимуса при различных дерматозах. Несмотря на то что часто это лишь единичные наблюдения или серии случаев,



эти данные могут стать определенным ориентиром для дальнейшего накопления клинического опыта.

### Псориаз

Стандартом наружного лечения псориаза были и остаются ТГКС и кальцитриол (и их комбинации), при этом для первых помимо побочных эффектов характерно развитие тахифилаксии и синдром отмены, кальцитриол же обладает раздражающими свойствами и не применяется при поражении лица, складок, при пустулезном псориазе. Применение ТИК при псориазе является патогенетически обоснованным с многих позиций и именно при инверсном псориазе (складки кожи, гениталии) и себорейном псориазе (лицо, ушные раковины, шея), когда использование ТГКС или кальцитриола ограничено [13]. Так, по рекомендациям National Psoriasis Foundation (США), для лечения ограниченного инверсного псориаза рекомендуется краткосрочная (2–4 нед) терапия ТГКС среднего класса активности, а для долгосрочной терапии показаны аналоги витамина D<sub>3</sub> или ТИК (в частности, пимекролимус) [14]. Следует учитывать, однако, что все представители ТИК, являясь довольно крупными молекулами, в недостаточной степени проникают в инфильтративные очаги с выраженным гиперкератозом, что может обуславливать не всегда достаточную их эффективность.

### Склероатрофический лишай

Склероатрофический лишай многолик как по локализации, так и по симптоматике. Это обуславливает определенные трудности в его диагностике и терапии. При этом в случае аногенитальной локализации длительное применение ТГКС невозможно, особенно у детей. В то же время применение пимекролимуса в детском возрасте при склероатрофическом лишае вульварной/аногенитальной локализации способствует достижению стойкой клинической ремиссии [15, 16]. У взрослых пациентов рекомендуется применение препарата 2 раза в день на протяжении 4–6 мес, при этом эффективность сопоставима с ТГКС препаратами, а длительность ремиссии составляет до полугода и более [17, 18].

### Розацеа и себорейный дерматит

**Розацеа** — заболевание сосудистого генеза (ангиотрофоневроз в зоне иннервации тройничного нерва) преимущественно кожи лица, отличающееся хронически прогрессирующим течением и рефрактерностью к проводимой терапии. В настоящее время имеются данные о патогенетическом значении дисбаланса в иммунной системе, а именно снижения количества Т-супрессоров, повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов. Учитывая эти данные, возможно, что пимекролимус

будет обладать терапевтическим потенциалом при данном дерматозе.

Особую форму этого заболевания представляет собой стероид-индуцированная розацеа, которая развивается в результате длительного использования ТГКС. При данной форме перспективным может оказаться применение пимекролимуса по интермиттирующей схеме, особенно при отмене кортикостероидных препаратов и неизбежной реакции обострения, с целью ее купирования. В контексте долгосрочной терапии использование крема, содержащего 1% пимекролимуса, в наружном лечении папуло-пустулезной и эритематозно-телеангиэктатической розацеа позволяет достичь клинической ремиссии более чем у двух третей больных. При этом эффективность пимекролимуса сравнима с результатами применения 1% крема метронидазола [19, 20].

Немаловажным фактором в развитии и поддержании воспалительного процесса при **себорейном дерматите** является колонизация *Malassezia furfur*, в отношении которой пимекролимус также оказывает противогрибковый эффект. При локализации процесса на коже лица, волосистой части головы пимекролимус вызывает выраженное положительное воздействие на клинические симптомы дерматоза как при умеренном, так и при тяжелом течении, что подтверждается результатами рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [21]. Эффект от применения несколько более отсрочен, чем от применения ТГКС, однако общая терапевтическая эффективность сопоставима. Также имеются данные об эффективности пимекролимуса при себорейном дерматите в период ремиссии, в том числе по интермиттирующей схеме, что позволяет осуществлять длительный контроль над заболеванием [22]. Таким образом, в ближайшем будущем ТИК, и в частности пимекролимус, могут стать реальной альтернативой при лечении себорейного дерматита.

### Красная волчанка

ТИК используются для лечения резистентных форм интегументного эритематоза уже на протяжении более 15 лет. Показательно, что всего в течение первых 8 нед при применении пимекролимуса у больных происходит значительное снижение активности кожного процесса в виде редукции лимфоцитарного инфильтрата без усугубления атрофии [23]. Дальнейшие исследования показали возможность применения пимекролимуса и при кожных проявлениях системной красной волчанки как симптоматического метода терапии [24].

### Витилиго

Витилиго относится к аутоиммунным хроническим заболеваниям. Наибольшей эффективностью при витилиго обладают различные методы фототерапии, однако репигментация наблюдается



в 30–50% случаев, а достигнутые результаты в половине случаев носят проходящий характер. Данные последних лет содержат информацию об эффективности применения пимекролимуса в составе комплексного лечения витилиго (репигментация достигается почти в трети случаев) [25]. Считается, что применение пимекролимуса может способствовать репигментации кожи с сопоставимой с ТГКС эффективностью, при этом наилучшие результаты отмечаются при сегментарном витилиго у детей и локализации процесса на коже лица [26].

Наиболее эффективна схема длительного (6–8-месячного) применения пимекролимуса при витилиго. Имеются сообщения о высокой эффективности при различных формах заболевания [27]. Приоритетными для лечения являются веки, перiorальная зона, а также детский возраст пациентов. При комбинации с узкополосной средневолновой 311 нм ультрафиолетовой терапией или эксимерным лазером эффективность в отношении репигментации значительно повышается [28].

### Красный плоский лишай

Красный плоский лишай, особенно с поражением слизистых, трудно поддается лечению. В этом свете сведения об эффективности применения пимекролимуса, в том числе при эрозивно-язвенных/мукозных формах, а также при локализации процесса в области гениталий, представляются весьма обнадеживающими [29, 30].

Таким образом, *пимекролимус (Элидел)* является высокоэффективным препаратом, нашедшим применение в лечении ряда иммуноопосредованных дерматозов. Имеющиеся данные о его применении при АтД свидетельствуют о сравнимой эффективности ТГКС средней активности при лучшем профиле безопасности. Пимекролимус может с успехом назначаться как для купирования обострений, так и для длительного поддержания ремиссии. Кроме того, перспективное использование препарата «off-label» открывает новые горизонты не только в дерматологии и косметологии, но и аллергологии и иммунологии, педиатрии, общей врачебной практике.

### Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

### Конфликт интересов

Автор заявляет, что он не имеет конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Eyerich K, Eyerich S, Biedermann T. The Multi-Modal Immune Pathogenesis of Atopic Eczema. *Trends in Immunology*. 2015; 36(12). <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2015.10.006>.
2. Murota H, Katayama I. Exacerbating factors of itch in atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2017;66(1):8-13. DOI: 10.1016/j.alit.2016.10.005.

3. Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out? *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2016;51:263-292. DOI: 10.1007/s12016-015-8488-5.
4. Ru-Rong Ji. Neuroimmune interactions in itch: Do chronic itch, chronic pain, and chronic cough share similar mechanisms? *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;35:81-86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2015.09.001>.
5. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *JEADV*. 2018;32:850-878.
6. Монахов КН, Очеленко СА. Эффективность и безопасность применения пимекролимуса при атопическом дерматите у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2008;7(6):141-144 [Monakhov KN, Ochelenko SA. Effectivnost i bezopasnost primeneniya pimecrolimusa pri atopicheskom dermatite u detei. *Voprosi sovremennoi pediatrii*. 2008;7(6):141-144].
7. Siegfried EC, Jaworski JC, Hebert AA. Topical Calcineurin Inhibitors and Lymphoma Risk: Evidence Update with Implications for Daily Practice. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14:163-178. DOI: 10.1007/s40257-013-0020-1.
8. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116-132. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.023>.
9. Weidinger S, Baurecht H, Schmitt J. A 5-year randomized trial on the safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a critical appraisal. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):999-1003. DOI: 10.1111/bjd.15827.
10. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G et al Safety and Efficacy of Pimecrolimus in Atopic Dermatitis: A 5-Year Randomized Trial *Pediatrics*. 2015;135;Issue 4:597-606.
11. Huang Ch, Sheng Y. Pimecrolimus Cream 1% in the Management of Atopic Dermatitis in Pediatric Patients: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2014;1. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093095>.
12. Эфендиева КЕ, Левина ЮГ, Намазова-Баранова ЛС. Эффективность и безопасность 1% крема пимекролимуса у детей с атопическим дерматитом. *Педиатрическая дерматология*. 2009;6(1): 30-36 [Efendieva KE, Levina YuG, Namazova-Baranova LS. Effectivnost i bezopasnost 1% crema pimecrolimusa u detei s atopicheskim dermatitom. *Pediatriceskaya dermatologia*. 2009;6(1):30-36].
13. Jacobi A, Braeutigam M, Mahler V. Pimecrolimus 1% Cream in the Treatment of Facial Psoriasis: A 16-Week Open-Label Study. *Dermatology*. 2008;216:133-136.
14. Kalb RE, Bagel J, Korman NJ. Treatment of intertriginous psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAAD*. 2009;60;Issue 1:120-124.
15. Dinh H, Purcell SM, Chung C et al. Pediatric Lichen Sclerosus: A Review of the Literature and Management Recommendations. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(9):49-54.
16. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K. Pimecrolimus for the treatment of vulvar lichen sclerosus in a premenarchal girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2004;17(1):35-37.
17. Oskay T, Sezer HK, Genç C et al. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of vulvar lichen sclerosus in postmenopausal women. *Int J Dermatol*. 2007;46(5):527-532.
18. Sheinis M, Selk A. Development of the Adult Vulvar Lichen Sclerosus Severity Scale – A Delphi Consensus Exercise for Item Generation *J Low Genit Tract Dis*. 2018;22(1):66-73.
19. Koca R, Altinyazar H. A comparison of metronidazole 1% cream and pimecrolimus 1% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea: A randomized open-label clinical trial. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2009;35(3):251-256.
20. Kim MB, Kim G, Park HJ. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of rosacea. *J Dermatol*. 2011;38(12):1135-1139. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2011.01223.x.

21. Kim G, Del Rosso J. Topical Pimecrolimus 1% Cream in the Treatment of Seborrheic Dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(2):29-35.
22. Tatlican S, Eren C, Oktay B. Experience with repetitive use of pimecrolimus: exploring the effective and safe use in the treatment of relapsing seborrheic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2010;21(2):83-85. DOI: 10.1080/09546630902882055.
23. Khondker L, Wahab MA, Khan SI. Efficacy of topical application of Pimecrolimus cream in the treatment of discoid lupus erythematosus. *Mymensingh Med J.* 2012;21(2):259-264.
24. Lampropoulos CD. Topical calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:95-101.
25. Seirafi H, Farnaghi F, Firooz A et al. Pimecrolimus cream in repigmentation of vitiligo. *Dermatology.* 2007;214(3):253-259.
26. Woo-Haing Shim, Sung-Won Suh, Seung-Wook Jwa. A Pilot Study of 1% Pimecrolimus Cream for the Treatment of Childhood Segmental Vitiligo. *Ann Dermatol.* 2013;25(2):168-172.
27. Gianfaldoni S, Wollina U, Tchernev G et al. Vitiligo in Children: A Review of Conventional Treatments Open Access Maced. *J Med Sci.* 2018;6(1):213-217.
28. Esfandiarpour I, Ekhlasi A, Farajzadeh S et al. The efficacy of pimecrolimus 1% cream plus narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Dermatol Treat.* 2009;20:14-18.
29. Lonsdale-Eccles A, Velangi S. Topical pimecrolimus in the treatment of genital lichen planus: a prospective case series. *Br J Dermatol.* 2005;153(2):390-394.
30. Scheer M, Kawari-Mahmoodi N, Neugebauer J. Pimecrolimus (Elidel) for therapy of lichen ruber mucosae. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2006;10(6):403-407.

Статья поступила 20.11.2018 г., принята к печати 30.01.2019 г.  
Рекомендована к публикации Е.С. Феденко

#### Информационная страница

Львов Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор. Руководитель отдела клинической дерматовенерологии и косметологии Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии ДЗМ.

#### Дополнительные утверждения

Автор согласен на публикацию представленной работы.

Автор подтверждает, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

## CURRENT ASPECTS OF PIMECROLIMUS APPLICATION IN CLINICAL PRACTICE

Lvov A.N.

Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology of Moscow City Health Department; 20, Seleznevskaya str., Moscow, 127473, Russia

*Key words:* atopic dermatitis, dermatoses, pimecrolimus, clinical practice

Modern aspects of pathogenetic conception of neurogenic inflammation in immune associated dermatoses are presented in the article. On the basis of literature data and own experience important aspects of pimecrolimus application in atopic dermatitis and other dermatoses are reviewed.

УДК 616.248

# АНТИ-IgE ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОЙ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Княжеская Н.П., Белевский А.С., Сафошкина Е.В.

Кафедра пульмонологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова;  
105077, Россия, г. Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма, атопия, IgE, анти-IgE терапия, Fc $\epsilon$ RI рецепторы, омализумаб, Ксолар<sup>®</sup>, ремоделирование бронхов, модификация ответа на лечение

Первым таргетным (целевым) препаратом, который применяется у пациентов с неконтролируемой среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой (БА), стал анти-IgE препарат омализумаб (Ксолар<sup>®</sup>). Этот препарат назначается пациентам со среднетяжелой и тяжелой атопической БА, которая не контролируется базисной терапией, соответствующей ступени 4 (уровень доказательности A). Клинические исследования убедительно продемонстрировали, что у пациентов с тяжелой астмой, требующих терапии высокими дозами ингаляционных кортикостероидов или пероральными глюкокортикостероидами, лечение препаратом Ксолар<sup>®</sup> снижает частоту обострений БА, уменьшает степень тяжести астмы и позволяет при стероидозависимой БА отменять или значительно снижать дозы системных кортикостероидов. Кроме того, доказан противовоспалительный эффект препарата. Исследования последних лет приводят все больше данных о положительном влиянии омализумаба на ремоделирование дыхательных путей.

**Актуальность.** Астма является одним из старейших известных в мире заболеваний, однако лишь в середине 1970-х годов она приобрела статус одной из основных проблем здравоохранения. Распространенность астмы резко возросла, в настоящее время астма входит в число основных причин инвалидности, расходов на медицинские услуги и предотвратимой смерти. Был проведен полный спектр биомедицинских исследований данного заболевания, начиная с изучения распространенности симптомов астмы в различных группах населения и заканчивая исследованиями влияния замещения одиночных пар оснований в генах животных, на которых моделировали аллергическую сенсibilизацию дыхательных путей. Благодаря этим исследованиям все более и более совершенствуется научное понимание астмы, при этом предлагаются новые подходы к диагностике и лечению.

Согласно современным представлениям, БА является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей и респираторными симптомами [1]. В клинике гетерогенность БА проявляется различными фенотипами заболевания. Необходимость фенотипиро-

вания связана прежде всего с тем, что традиционный подход к фармакотерапии БА сводился лишь к подбору оптимальных доз противовоспалительных препаратов [ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) или их комбинации с агонистами  $\beta_2$ -адренорецепторов длительного действия (ДДБА)].

Внедрение современных клинических рекомендаций и назначение высокоэффективной базисной терапии привело к существенному облегчению течения бронхиальной астмы (БА). Однако у значительной части пациентов БА не контролируется. В европейском исследовании «Анализ и оценка реальной ситуации с бронхиальной астмой в Европе» (Asthma Insights and Reality in Europe), проведенном в 1999 г., были опрошены по телефону 2803 пациента с БА или родителей детей с БА. Было продемонстрировано, что у 94,7% опрошенных взрослых и детей заболевание не соответствует критериям контроля астмы, установленным GINA [2]. В значительно более позднем исследовании были опрошены 7243 пациента. Контроль БА также был не достигнут более чем у половины больных даже при доступности необходимых лекарственных средств [3].

Поиск новых путей решения эффективной помощи пациентам с этим заболеванием связан с изучением гетерогенной природы БА, что в свою очередь позволяет индивидуализировать лечение данного заболевания. В последние годы документально подтверждена клиническая и молекулярная

*Адрес для корреспонденции*

Княжеская Надежда Павловна  
E-mail: kniajeskaia@mail.ru

гетерогенность БА, требующая особого подхода в каждом конкретном случае [2]. Наиболее частый фенотип БА — аллергический, связанный с реакциями, опосредованными иммуноглобулином E (IgE). Установлена прямая корреляционная связь между уровнем IgE и риском развития БА. В опубликованных данных клинических исследований ENFUMOSA [4] и TENOR [5] аллергия к различным аэроаллергенам была выявлена более чем у 50 и 90% пациентов с БА соответственно. Аллергены являются основными триггерами, не позволяющими достигать контроля заболевания. Показано, что у пациентов, умерших от тяжелого астматического приступа, плотность рецепторов к IgE в подслизистом слое бронхов достоверно выше по сравнению с пациентами, умершими от других причин [6, 7].

Возможность достижения контроля тяжелой атопической БА очень часто осложняется не только течением самой БА, но и наличием ассоциированных с атопией сопутствующих заболеваний: аллергическим ринитом, синуситами, дерматитом, которые сами по себе приносят большие страдания пациентам [8–13].

Введение омализумаба (связывающее IgE моноклональное антитело) представляет собой новую эру терапии, ориентированной на конкретные фенотипы астмы. В июне 2003 г. омализумаб был одобрен FDA для лечения пациентов с аллергической астмой (IgE-опосредованной) среднетяжелого и тяжелого течения при невозможности достижения контроля использованием ИГКС и ДДБА. Его применение разрешено у взрослых и детей старше 6 лет во многих странах мира, в том числе и в России.

Омализумаб (Ксолар®) — сложный продукт генной инженерии, представляющий собой гуманизированные моноклональные антитела. Антитела состоят на 95% из белка, идентичного человеческому IgG, и на 5% из части, имеющей сродство (аффинность) к уникальному C<sub>ε</sub>3 фрагменту IgE человека. Действие омализумаба направлено на рецептор-связывающую часть IgE, предотвращая его взаимодействие с иммунными клетками [14, 15]. При этом препарат не связывает IgE, фиксированный на эффекторных клетках. Таким образом, омализумаб элиминирует IgE из кровотока, не вызывая дегрануляцию тучных клеток. Уменьшение уровня циркулирующего IgE сопровождается сокращением числа рецепторов Fc<sub>ε</sub>RI на поверхности эффекторных клеток (базофилов, тучных клеток, эозинофилов, дендритных клеток), что потенцирует эффект омализумаба. Прерывая каскад реакций патогенеза атопической БА на этапе взаимодействия IgE с дендритными клетками, омализумаб опосредованно препятствует более поздним реакциям каскада, которые модулируются интерлейкинами.

В то время как IgE вовлечен в ранние этапы воспалительного каскада при атопической БА и является определяющим фактором воспаления, эозинофилия рассматривается как следствие действия IgE при аллергической астме [16]. Кроме того, показан дополнительный эффект, обусловленный повышением экспрессии интерферонов плазматоидными дендритными клетками посредством уменьшения связывания IgE с Fc<sub>ε</sub>RI на дендритных клетках, который имеет большое клиническое значение при вирус-индуцированных обострениях БА, часто встречающихся у детей [17].

Таким образом, применение препарата способствует снижению экспрессии высокоаффинных рецепторов иммуноглобулина E (Fc<sub>ε</sub>RI) на поверхности тучных клеток, базофилов и дендритных клеток, а также снижению уровней многих маркеров воспаления в слизистом и подслизистом слоях бронхов при атопической БА. Способность омализумаба прерывать аллергический каскад была подтверждена в ряде клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Так, еще в 1997 г. показано, что омализумаб достоверно (p=0,002 по сравнению с плацебо) уменьшает число рецепторов к IgE у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом к 90-му дню лечения [15]. В 2004 г. продемонстрировано значительное уменьшение количества тучных клеток в подслизистом слое бронхов у пациентов с атопической БА через 16 нед терапии омализумабом по сравнению с исходным уровнем (p=0,001) [18].

Показано, что омализумаб эффективно подавляет реакции ранней и поздней фаз аллергического ответа и значительно уменьшает эозинофильную инфильтрацию подслизистого слоя бронхов у больных атопической БА: через 16 нед терапии было достигнуто достоверное снижение числа эозинофилов по сравнению с исходным значением (p=0,001) и с плацебо (p=0,01) [19, 20].

В специальном исследовании продемонстрировано значительное увеличение апоптоза эозинофилов по сравнению с исходным к 12-й неделе в группе, принимавшей омализумаб, по сравнению с группой плацебо [21]. Таким образом, при применении препарата уменьшается количество активированных эозинофилов, при этом интенсивность апоптоза эозинофилов, напротив, возрастает. Омализумаб воздействует также на тучные клетки: под влиянием препарата их функциональная активность снижается, равно как и инфильтрация тучными клетками гладкой мускулатуры бронхов. Важно подчеркнуть, что омализумаб снижает продукцию IgE, связываясь с поверхностными рецепторами на В-лимфоцитах, надежно блокируя IgE-опосредованное воспаление. Размеры образующихся побочных продуктов — комплексов омализумаб-IgE — не превышают 1000 кДа,



они неактивны, не активируют комплемент и не представляют иммуногенной опасности.

Таким образом, омализумаб следует рассматривать как препарат, обладающий антиаллергическим и противовоспалительным действием с высоким профилем безопасности.

Ремоделирование дыхательных путей является чертой БА, в особенности тяжелой; оно может привести к фиксированной обструкции дыхательных путей и рефрактерному течению заболевания [22–24].

IgE вовлечен в патофизиологические процессы ремоделирования дыхательных путей при БА. Клетки гладких мышц бронхов экспрессируют высоко- и низкоаффинные рецепторы IgE, поэтому возникло предположение прямого воздействия IgE на структурные элементы тканей [25–27]. Было показано, что IgE вовлечен в регулирование процесса пролиферации клеток гладких мышц бронхов и этот эффект может быть уменьшен анти-IgE антителами, такими как омализумаб [25, 26]. Омализумаб снижает IgE-индуцированную депозицию коллагена I и III типа и фибронектина [26].

Данные клинических исследований подтверждают результаты исследований *in vitro*. Терапия омализумабом приводит к снижению толщины ретикулярной базальной мембраны бронхов и уменьшению эозинофильной инфильтрации бронхиальной стенки более чем в 10 раз у пациентов с БА [28].

Влияние терапии омализумабом на снижение выраженности ремоделирования было доказано в исследованиях с участием приблизительно 90 пациентов с БА и продолжительностью терапии от 16 нед до 3 лет. На фоне терапии омализумабом отмечено уменьшение толщины стенки бронхов, увеличение их просвета (визуализация с использованием компьютерной томографии), увеличение ОФВ<sub>1</sub> и улучшение показателей качества жизни, которые коррелировали с изменениями бронхиальной стенки (в группе омализумаба), снижение концентрации белков гладкомышечных клеток бронхов. Среди белков матрикса галектин-3 в наибольшей мере отражал влияние омализумаба на модуляцию ремоделирования бронхов при БА [29–32]. Омализумаб снижает выраженность ремоделирования дыхательных путей при минимальной продолжительности лечения 16 нед, однако у большего числа пациентов влияние на ремоделирование было показано через 1 год непрерывной терапии [29, 31, 32].

**Клиническая эффективность омализумаба.** Назначение препарата Ксолар® (омализумаба) дополнительно к базисной терапии БА сопровождается выраженным улучшением контроля у значительной части больных и снижает число обострений астмы на 19–75% (вне зависимости от использования ДДБА или антилейкотриеновых средств). Омали-

зумаб улучшал качество жизни пациентов с БА на 49% по сравнению с плацебо [33, 34]. Показано, что у пациентов с хронической тяжелой астмой, требующих терапии высокими дозами ИГКС или пероральными глюкокортикостероидами, лечение препаратом Ксолар® снижает частоту обострений заболевания, уменьшает степень тяжести астмы и позволяет при стероидозависимой БА снижать или даже отменять дозы системных препаратов [35]. Клинические исследования продемонстрировали, что добавление омализумаба к лечению, согласно 4-й ступени терапии GINA, у пациентов с неконтролируемой тяжелой персистирующей атопической БА приводит к сокращению числа клинически значимых обострений БА на 26%; сокращению тяжелых обострений – на 50%; значительному (на 44%) снижению числа экстренных обращений за медицинской помощью (число госпитализаций, включая госпитализацию в реанимационные отделения, незапланированных визитов к врачу) по сравнению с плацебо. Применение препарата Ксолар® у пациентов с тяжелой БА снижает риск смертности от тяжелых обострений БА [36–38]. В исследовании PROXIMA частота обострений снизилась на 87% в сравнении с исходными значениями ( $p < 0,0001$ ) через 1 год терапии. У пациентов отмечено увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду на 400 мл ( $2,1 \pm 0,9$  л) через 6 мес и на 500 мл ( $2,2 \pm 1,1$  л) через 12 мес терапии омализумабом в сравнении с исходными значениями (1,7 л) [39].

Международный регистр, созданный для оценки результатов лечения омализумабом персистирующей неконтролируемой аллергической БА в реальной клинической практике, продемонстрировал, что у 9 из 10 пациентов с БА отсутствуют обострения через 2 года терапии. Две трети пациентов ответили на терапию омализумабом через 16 нед терапии. Отмечен благоприятный профиль безопасности лечения препаратом [40].

Большой интерес представляет исследование реальной клинической практики STELLAIR (Next Steps Toward personalized care: Evaluating responders to XoLAIR® treatment in patients with severe allergic asthma). Это многоцентровое наблюдательное исследование, включившее приблизительно 10% пациентов, получавших омализумаб во Франции, – 872 пациента (723 взрослых и 149 детей). Омализумаб был эффективен у пациентов с БА вне зависимости от числа эозинофилов в крови (ниже или выше 300 клеток в мкл) и уровня общего IgE (ниже или выше 75 МЕ/мл) [41].

Еще остаются вопросы по правильной оценке эффективности или неэффективности терапии, а также не совсем понятны оптимальные сроки терапии у пациентов, которые не ответили выраженным улучшением состояния к 16-й неделе

обследования. Общепринятым сроком оценки эффективности терапии является 16-я неделя терапии омализумабом [42], однако в настоящее время опубликованы данные о «поздних ответчиках» на терапию омализумабом. Продолжительность терапии омализумабом таких пациентов до получения ответа на нее составляет от 16 до 48 нед [43, 44]. Не до конца остаются ясными и вопросы о минимальной продолжительности лечения у пациентов, которые ответили на лечение. Есть убедительные данные, что в результате продолжительного лечения омализумабом в течение 6 лет не было ухудшения состояния пациентов в течение года после отмены препарата [45]. Полученные данные могут свидетельствовать о влиянии омализумаба на ремоделирование дыхательных путей и модификацию течения БА. В то время как недостаточное лечение и ранняя отмена препарата могут привести к снижению контроля над БА [46].

**Практические рекомендации по терапии омализумабом.** Согласно инструкции по применению омализумаба, препарат показан для лечения персистирующей атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ИГКС у пациентов 6 лет и старше.

При этом определение общего IgE следует проводить только перед началом лечения. В процессе лечения исследование концентрации общего IgE проводить не следует. В исследованиях уровень общего IgE (связанного и несвязанного) в сыворотке крови повышался после первой дозы препарата вследствие образования комплекса омализумаб-IgE, характеризующегося более медленной скоростью выведения по сравнению со свободным IgE. На 16-й неделе после введения первой дозы омализумаба средний уровень общего IgE в сыворотке был в 5 раз выше по сравнению с таковым до лечения. Затем наблюдалось стойкое снижение IgE. После отмены омализумаба и полного выведения препарата из организма не наблюдалось увеличения концентрации общего IgE в сыворотке крови. При применении в рекомендуемых дозах среднее уменьшение свободного IgE в сыворотке составляло более 96%.

Следует вводить омализумаб подкожно 1 или 2 раза в месяц, при этом доза зависит от уровня IgE и массы тела.

По данным проведенных клинических исследований, Ксолар® (омализумаб) имеет высокий профиль безопасности. Было показано, что частота развития нежелательных реакций среди пациентов, получавших омализумаб, была сравнима с группой плацебо [24]. Из нежелательных явлений наиболее частыми (>1/100 – >1/10) были боль, отек, эритема и зуд в месте введения препарата, а также головные боли. Они развивались чаще всего в течение

первого часа от момента введения и сохранялись до нескольких дней, однако их выраженность значительно снижалась с каждым последующим введением. Среди серьезных нежелательных эффектов отмечены анафилактические реакции (0,2% в пострегистрационных исследованиях) в течение 2 ч после введения препарата, что требовало прекращения лечения, причем до настоящего момента не удалось определить закономерности их развития. Имеются отдельные сообщения о возможности развития тяжелой идиопатической тромбоцитопении, алопеции, аллергического гранулематозного ангиита (синдром Чарджа–Стросса) [47]. Однако возможность омализумаба вызывать анафилактические реакции и влиять на развитие синдрома Чарджа–Стросса требует дальнейшего изучения.

Предсказать клиническую эффективность препарата Ксолар® довольно трудно. Поэтому решение о дальнейшем использовании данного препарата надо принимать в каждом конкретном случае по истечении 16 нед лечения омализумабом с учетом степени тяжести заболевания до лечения, потребности в дополнительной терапии и частоты обострений. У пациентов с высоким уровнем общего IgE и эозинофилией следует исключать паразитарное заболевание.

Препарат хорошо переносится и демонстрирует высокий профиль безопасности, поэтому используется в педиатрии у детей с 6 лет [48, 49].

Несмотря на хорошую переносимость омализумаба, из-за редких случаев анафилаксии пациентам рекомендуется оставаться под наблюдением врача в течение 2 ч после каждой из первых трех инъекций для обеспечения безопасности.

**Заключение.** Омализумаб можно считать препаратом первой линии в выборе таргетных биологических препаратов у пациентов с атопической БА. Добавление омализумаба к комбинированной терапии ИГКС и ДДБА у пациентов с аллергической астмой в случае неудовлетворительного контроля астмы приводит к хорошим результатам терапии БА и снижению частоты обострений.

Внедрение препарата Ксолар® (омализумаба) в практику российского здравоохранения позволило и позволит в дальнейшем значительно повысить качество оказания помощи больным с неконтролируемой атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения. Применение препарата Ксолар® (омализумаба) может способствовать уменьшению использования ресурсов здравоохранения и экономического «бремени» этой тяжелой патологии в свете того, что затраты на лечение тяжелой формы БА достигают 80% от общей стоимости заболевания, включая в основном стоимость оказания экстренной медицинской помощи, дорогостоящие госпитализации и длительные периоды нетрудоспособности.





• Основным показанием для его применения является: атопическая БА среднетяжелого и тяжелого течения, не контролируемая высокими дозами ИГКС и ДДБА.

• Омализумаб является дополнительной терапией атопической БА у взрослых и детей 6 лет и старше.

• Эффективность омализумаба у пациентов с атопической БА не зависит от значений эозинофилии периферической крови и уровня общего IgE.

Кроме того, большой интерес представляет изучение эффективности препарата у пациентов с другими аллергическими заболеваниями. Недавние исследования подтвердили, что омализумаб является ценным средством при других потенциально IgE-опосредованных заболеваниях: крапивнице, ангионевротическом отеке, аллергическом рините, атопическом дерматите, пищевой аллергии и назальных полипах [50–53]. Терапия моноклональными анти-IgE антителами снижает также анафилактическую чувствительность, в том числе и к пищевым аллергенам. В августе 2018 г. FDA присвоило омализумабу статус «терапии прорыва» при пищевой аллергии [54].

В настоящее время препарат также зарегистрирован для лечения хронической идиопатической крапивницы [55, 56].

#### Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что они не имеют конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma. UPDATED 2014. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
2. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J*. 2000;16:802-807.
3. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014;24:14009. Price D et al. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:282-287.
4. Romagnoli M, Caramori G, Braccioni F, Ravenna F, Barreiro E, Siafakas NM, Vignola AM, Chanez P, Fabbri LM, Papi A; ENFUMOSA Study Group. Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA Cohort. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(4):552-557.
5. Osborne M, Deffebach M. The epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(1):3-4.
6. Pearce N, Beasley R, Crane J, Burgess C, Jackson R. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Lancet*. 1995;345:41-44.
7. Kinoshita H, Kubota A, Kasuda S, Nishiguchi M, Ouchi H, Minami T, Matsui K, Yamamura T, Motomura H, Ohtsu N, Yoshida S, Adachi N, Aoki S, Komeda M, Hishida S. An

autopsy case of asthmatic death – usefulness of biochemical examination. *Vojnosanit Pregl*. 2008;65(5):404-406.

8. Емельянов АВ, Горячкина ЛА, Астафьева НГ, Фассахов РС, Черняк БА, Абелевич ММ, Игнатова ГЛ, Куделя ЛМ, Жестков АВ, Лешченко ИВ, Собко ЕА, Алексеенко ВА, Бурлачук ВТ, Лобанов КИ, Фролова СА, Галимова ЕС, Хассанова РБ, Королева МГ. Аллергический ринит и бронхиальная астма в реальной клинической практике: результаты российского многоцентрового исследования. *Российский Аллергологический Журнал*. 2012;1:29-33 [Emelyanov AV, Goryachkina LA, Astafyeva NG, Fassahov RS, Chernyak BA, Abelevich MM, Ignatova GL, Kudelya LM, Zhestkov AV, Leshchenko IV, Sobko EA, Alekseenko VA, Burlachuk VT, Lobanov KI, Frolov SA, Galimova ES, Hasanova RB, Koroleva MG. Allergic rhinitis and asthma in real clinical practice: results of the Russian multicenter study. *Russian Allergological Journal*. 2012;1:29-33 (In Russ.)].
9. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, Wjst M, Cerveri I, Pin I, Bousquet J, Jarvis D, Burney PG, Neukirch F, Leynaert B. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet*. 2008;372(9643):1049-1057.
10. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol*. 2007;20:1-139.
11. Hellings PW, Fokkens WJ. Allergic rhinitis and its impact on otorhinolaryngology. *Allergy*. 2006;61(6):656-664.
12. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, Brignardello-Petersen R, Canonica GW, Casale T, Chavannes NH, Correia de Sousa J, Cruz AA, Cuello-Garcia CA, Demoly P, Dykewicz M, Etzeandia-Ikobaltzeta I, Florez ID, Fokkens W, Fonseca J, Hellings PW, Klimek L, Kowalski S, Kuna P, Laisaar KT, Larenas-Linnemann DE, Lødrup Carlsen KC, Manning PJ, Meltzer E, Mullol J, Muraro A, O'Hehir R, Ohta K, Panzner P, Papadopoulos N, Park HS, Passalacqua G, Pawankar R, Price D, Riva JJ, Roldán Y, Ryan D, Sadeghirad B, Samolinski B, Schmid-Grendelmeier P, Sheikh A, Togias A, Valero A, Valiulis A, Valovirta E, Ventresca M, Wallace D, Wasserman S, Wickman M, Wiercioch W, Yepes-Nuñez JJ, Zhang L, Zhang Y, Zidarn M, Zuberbier T, Schünemann HJ. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950-958.
13. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergy in Childhood. *Lancet*. 1998;351:1225-1232.
14. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy*. 2004;59(7):701-708.
15. MacGlashan DW, Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Togias A, McKenzie-White J, Sterbinsky SA, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Down-regulation of Fc $\epsilon$ RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol*. 1997;(158):1438-1445.
16. Matucci A, Vultaggio A, Maggi E, Kasujee I. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir Res*. 2018;19(1):113.
17. Palomares O, Sanchez-Ramon S, Davila I, Prieto L, Pérez de Llano L, Leonart M, Domingo C, Nieto A. dIvergEnt: How IgE Axis Contributes to the Continuum of Allergic Asthma and Anti-IgE Therapies. *Int J Mol Sci*. 2017;18:e13-28.



18. Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, Bao W, Fowler-Taylor A, Matthews J, Busse WW, Holgate ST, Fahy JV. Effects of Treatment with Anti-immunoglobulin E Antibody Omalizumab on Airway Inflammation in Allergic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(6):583-593.
19. Van Rensen EL, Evertse CE, van Schadewijk WAA, van Wijngaarden S, Ayre G, Mauad T, Hiemstra PS, Sterk PJ, Rabe KF. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment in severe asthma compared to moderate asthma. *Chest*. 2008;133:420-426.
20. Van Rensen ELJ, Evertse CE, van Schadewijk WAA, van Wijngaarden S, Ayre G, Mauad T. Anti-IgE omalizumab treatment reduces allergen-induced eosinophilia in biopsies and sputum in patients. Abstract presented at: American Thoracic Society International Conference; May 20–25, 2005; San Diego, CA.
21. Noga O, Hanf G, Brachmann I, Klucken AC, Kleine-Tebbe J, Rosseau S, Kunkel G, Suttorp N, Seybold J. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:1493-1499.
22. James A. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11:1-6.
23. Pascual RM, Peters SP. Airway remodeling contributes to the progressive loss of lung function in asthma: an overview. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:477-486.
24. James AL, Wenzel S. Clinical relevance of airway remodelling in airway diseases. *Eur Respir J*. 2007;30:134-155.
25. Redhu NS, Shan L, Al-Subait D, Ashdown HL, Movassagh H, Lamkhioued B, Abdelilah S Gounni. IgE induces proliferation in human airway smooth muscle cells: role of MAPK and STAT3 pathways. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9:41.
26. Roth M, Zhong J, Zumkeller C, S'ng CT, Goulet S, Tamm M. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodelling. *PLoS One*. 2013;8:e56015.
27. Redhu NS, Gounni AS. The high affinity IgE receptor (Fc $\epsilon$ RI) expression and function in airway smooth muscle. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26:86-94.
28. Riccio AM, Mauri P, De Ferrari L, Rossi R, Di Silvestre D, Benazzi L, Chiappori A, Dal Negro RW, Micheletto C, Canonica GW. Galectin 3: an early predictive biomarker of modulation of airway remodeling in patients with severe asthma treated with omalizumab for 36 months. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:6.
29. Riccio AM, Dal Negro RW, Micheletto C, De Ferrari L, Folli C, Chiappori A, Canonica GW. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25:475-484.
30. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration*. 2012;83(6):520-528.
31. Tajiri T, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Oguma T, Otsuka K, Takeda T, Nakaji H, Inoue H, Iwata T, Nagasaki T, Kanemitsu Y, Izuhara Y, Mishima M. Comprehensive efficacy of omalizumab for severe refractory asthma: a time-series observational study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113:470-475.
32. Mauri P, Riccio AM, Rossi R, Dario Di Silvestre, Louise Benazzi, Laura De Ferrari, Roberto Walter Dal Negro, Stephen T. Holgate, Giorgio Walter Canonica. Proteomics of bronchial biopsies: galectin-3 as a predictive biomarker of airway remodelling modulation in omalizumab-treated severe asthma patients. *Immunol Lett*. 2014;162(1 Pt A):2-10.
33. Chipps B, Buhl R, Beeh KM, Fox H, Thomas K, Reischer C. Improvement in quality of life with omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:2201-2208.
34. Ledford DK. Omalizumab: overview of pharmacology and efficacy in asthma. *Expert Opin Biol Ther*. 2009;9(7):933-943.
35. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, Bousquet J, Kerstjens HA, Fox H, Thirlwell J, Cioppa GD. Omalizumab 011 International Study Group. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(4):632-638.
36. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, Beeh KM, Ramos S, Canonica GW, Hedegcock S, Fox H, Blogg M, Surrey K. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60:309-316.
37. Holgate S, Bousquet J, Wenzel S, Fox H, Liu J, Castellsague J. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *Curr Med Res Opin*. 2001;17(4):233-240.
38. Bousquet J, Rabe K, Humbert M, Chung KF, Berger W, Fox H, Ayre G, Chen H, Thomas K, Blogg M, Holgate S. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med*. 2007;101(7):1483-1492. Epub 2007 Mar 6.
39. Canonica GW, Rottoli P, Bucca C, Zappa MC, Michetti G, Macciocchi B, Caruso C, Santus P, Bartzaghi M, Rigoni L and on behalf of PROXIMA study centers. Improvement of patient-reported outcomes in severe allergic asthma by omalizumab treatment: the real life observational PROXIMA study. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):33.
40. Braunstahl GJ, Chlumský J, Peachey G, Chen CW. Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9(1):30.
41. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M; STELLAIR investigators. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J*. 2018;51(5).
42. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka M, Humbert E, Rabe KF, Smith N, Leo J, Peckitt C, Maykut R, Peachey G. Persistence of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011;66(5):671-678.
43. Menzella F, Facciolo N, Castagnetti C, Simonazzi A, Zucchi L. Omalizumab: when the non-responder is a late-responder. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2009;41(5):155-159.
44. Kallieri M, Papaioannou AI, Papathanasiou E, Ntontsi P, Papiris S, Loukides S. Predictors of response to therapy with omalizumab in patients with severe allergic asthma – a real life study. *Postgrad Med*. 2017;129(6):598-604.
45. Nopp A, Johansson SGO, Adedoyin J, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy*. 2010;65:56-60.
46. Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respiratory Medicine*. 2014;108:571-576.
47. Bargagli E, Madioni C, Olivieri C, Penza F, Rottoli P. Churg-Strauss vasculitis in a patient treated with omalizumab. *J Asthma*. 2008;45(2):115-116.

48. Townley RG, Agrawal S, Sapkota K. Omalizumab for pediatric asthma. *Expert Opin Biol Ther.* 2010;10(11):1595-1608.
49. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, Taylor A, Rohane P. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody. *Pediatrics.* 2001; 108:E36.
50. Kim DH, Park KY, Kim BJ, Kim MN, Mun SK. Anti-immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2012 Oct 22.
51. Naclerio RM, Baroody FM, Pinto JM. Should clinicians use omalizumab for the treatment of nasal polyps? *J Allergy Clin Immunol.* 2013 May 16.
52. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, Hellings P, Brusselle G, De Bacquer D, van Cauwenberge P, Bachert C. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):110-116.
53. Lieberman JA, Chehade M. Use of omalizumab in the treatment of food allergy and anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(1):78-84.
54. Genentech FDA Grants Breakthrough Therapy Designation for Xolair (Omalizumab) for Food Allergies. Press release Aug 12, 2018.
55. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, Agarwal S, Doyle R, Canvin J, Kaplan A, Casale T. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013;368(10):924-935.
56. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксолар (ЛСР-000082 от 29.05.2007) [Instruction for use of the drug for medical use Xolar (LSR-000082 from 29.05.2007) (In Russ.)].  

Статья поступила 01.12.2018 г., принята к печати 30.01.2019 г.  
Рекомендована к публикации О.М. Курбачевой

#### Информационная страница

Княжеская Надежда Павловна, кандидат медицинских наук, доцент, зав. учебной частью кафедры пульмонологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

Белевский Андрей Станиславович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

Сафoshкина Елена Викторовна, соискатель ученой степени кандидата наук кафедры пульмонологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, врач-терапевт поликлиники № 1 ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Москве».

#### Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы. Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

## ANTI-IgE THERAPY FOR SEVERE ATOPIC ASTHMA

Knyazheskaya N.P., Belevskiy A.S., Safoshkina E.V.

Department of pulmonology, post-graduate education of the Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU); 32, 11-ya Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia

**Key words:** severe asthma, atopy, IgE, anti-IgE therapy, the receptor Fc<sub>ε</sub>RI, omalizumab, Xolar<sup>®</sup>, the remodeling of the bronchi, modification of response to treatment

The first targeted drug that is used for patients with uncontrolled moderate and severe atopic asthma (BA) was anti-IgE drug omalizumab (Xolar<sup>®</sup>). This drug is prescribed to patients with moderate to severe atopic BA, which is not controlled by baseline therapy corresponding to stage 4 (level of evidence A). Clinical studies have convincingly demonstrated that in patients with severe asthma requiring treatment with high doses of inhaled corticosteroids or oral glucocorticosteroids, treatment with Xolar<sup>®</sup> reduces the frequency of exacerbations of BA, reduces the severity of asthma and allows for steroid-dependent BA to cancel or significantly reduce the dose of systemic corticosteroids. In addition, the anti-inflammatory effect of the drug has been proven. Studies in recent years provide more and more data on the positive impact of omalizumab on the remodeling of the respiratory tract.

УДК 615.218.2

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ АНТИГИСТАМИННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Сидорович О.И.

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 24

**Ключевые слова:** аллергические заболевания, антигистаминные препараты, гистаминовые рецепторы, цетиризин, цетрин, клинический случай

ТС каждым годом распространенность аллергических заболеваний (АЗ) неуклонно растет. Гистамин — основной медиатор воспаления при аллергии. Цетиризин является эффективным блокатором  $H_1$ -гистаминовых рецепторов и препаратом выбора в комплексном лечении различных проявлений аллергии как у взрослых, так и у детей.

Распространенность аллергических заболеваний (АЗ) неуклонно растет с каждым годом. Согласно данным различных эпидемиологических исследований, от 10 до 40% населения экономически развитых стран страдает различными формами АЗ. В России эти цифры колеблются в пределах 15–35% [1], что представляет собой глобальную медико-социальную проблему.

Аллергический ответ характеризуется цепью сложных событий, включающих дегрануляцию тучных клеток, активацию Т-лимфоцитов, эпителиальных и эндотелиальных клеток, накопление в тканях эозинофилов, базофилов, а также синтез и высвобождение хемокинов. В развитии гиперчувствительной реакции значительную роль играют медиаторы различной химической структуры — биогенные амины (гистамин, серотонин), лейкотриены, простагландины, кинины, хемотаксические факторы, катионные белки и др. [2–4].

Накопление и секреция медиаторов клетками провоспалительного ряда способствуют появлению аллергии. Ключевую роль в развитии анафилаксии, риноконъюнктивита и крапивницы играют медиаторы тучных клеток. Их участие наряду с другими клетками определяет раннюю, а затем и позднюю фазы аллергической реакции [5].

Запуск гиперчувствительной реакции происходит в результате взаимодействия аллергенов (АГ) с антителами (АТ), относящимися к IgE, на тучных

клетках соединительной ткани и базофилах с последующим высвобождением гистамина, метаболитов арахидоновой кислоты, фактора активации тромбоцитов, лейкотриенов [4, 6].

Гистамин — основной медиатор воспаления при АЗ, который обладает широким спектром биологической активности. Она реализуется путем активации клеточных поверхностных специфических рецепторов. На данном этапе развития науки открыто 4 типа гистаминовых рецепторов  $H_1$ -,  $H_2$ -,  $H_3$ - и  $H_4$ -рецепторы. Все они относятся к семейству рецепторов, связанных с G-белками, так называемых G-protein-coupled receptors — GPCRs [7]. Давно известно, что стимуляция  $H_1$ -рецепторов приводит к развитию симптомов аллергии, активация  $H_2$ -рецепторов приводит к повышению секреции и кислотности желудочного сока.  $H_3$ -рецепторы представлены преимущественно в ЦНС, они выполняют функцию чувствительных к гистамину пресинаптических рецепторов в головном мозге, регулируют высвобождение гистамина из пресинаптических нервных окончаний. В последние годы активно изучаются  $H_4$ -рецепторы, которые экспрессируются преимущественно на лейкоцитах, а также установлено их существенное значение в активации лимфоцитов, эозинофилов и тучных клеток [7].

Тучные клетки высвобождают гистамин во время ранней фазы аллергической реакции, а базофилы — и во время поздней фазы, примерно через 6–8 ч [6, 8].

Проявление классических аллергических симптомов (высыпания на коже, зуд, ринорея, бронхоспазм, расширение сосудов) связано с физиологическими эффектами гистамина, опосредуемыми  $H_1$ -рецепторами.

*Адрес для корреспонденции*

Сидорович Ольга Игоревна  
E-mail: olga\_smail@yahoo.com

Именно поэтому блокаторы  $H_1$ -гистаминовых рецепторов — это важнейшие, эффективные и наиболее востребованные средства фармакотерапии АЗ [9].

Гистамин (бета-имидазолэтиламин) синтезировали впервые Виндаус и Фогт в 1907 г. Название отражает преимущественно тканевую локализацию этого медиатора («гист» — относящийся к тканям) [2, 10, 11]. Участие гистамина в анафилактических реакциях впервые продемонстрировали в 1910 г. Дейл и Лейдлоу, описавшие развитие выраженного бронхоспазма и расширение сосудов при внутривенном введении препарата. В последующем гистамин был охарактеризован как преформированный медиатор, депонированный в цитоплазматических гранулах тканевых клеток и циркулирующих базофилов [3, 4].

Первый антигистаминный препарат, обладающий одновременно и адреноблокирующими свойствами, был синтезирован в 1937 г. В 1942 г. были получены эффективные  $H_1$ -антагонисты, многие из которых активно используются и сейчас [2].

В 1970-е гг. было замечено, что реализация различных эффектов гистамина происходит через определенные типы рецепторов, которые были обозначены как  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$ . Позже были идентифицированы и  $H_4$ -рецепторы. Все эти поверхностные клеточные рецепторы сопряжены с G-белками (GPCR). Из всех 4 типов рецепторов гистамина особый интерес представляют  $H_1$ -рецепторы — как ответственные за развитие ранней и поздней (отсроченной) фазы аллергического ответа [3, 4, 11].

В настоящее время антагонисты гистаминовых рецепторов представляют собой гетерогенную группу препаратов, различающихся по структуре, фармакокинетике и фармакодинамике.

Структура  $H_1$ -антагонистов существенно отличается от структуры гистамина. Если молекула гистамина представляет собой имидазольное гетероциклическое кольцо, связанное с этиламиновой группой, то  $H_1$ -антагонисты построены из одного либо двух гетероциклических или ароматических колец, соединенных через атом сцепления (азот, кислород или углерод). Атом сцепления важен как компонент структурного различия между группами этих препаратов, тогда как количество алкильных замещений и колец определяет их липофильность [6, 8, 12].

Антигистаминные препараты (АГП) I поколения быстро абсорбируются как при пероральном, так и при внутривенном применении, достигая пиковой концентрации через 2–3 ч. Фармакологические эффекты проявляются в течение 30 мин после приема. Для препаратов этой группы характерны большой объем распределения, низкий клиренс, метаболическая трансформация через гидроксилирование системой цитохрома P-450 в гепатоцитах [6, 7, 9]. Экскреция осуществляется с мочой в течение 24 ч

после приема. Липофильная природа  $H_1$ -антагонистов I поколения способствует прохождению плацентарного (ПБ) и гематоэнцефалического барьеров (ГЭБ). С проникновением в ЦНС связано большинство побочных эффектов: седативное действие, нарушение координации движений, снижение концентрации внимания. Следует помнить, что препараты I поколения угнетают фазу быстрого сна, из-за чего нарушается физиологический процесс сна, не происходит полноценной обработки информации во сне. При их использовании возможно нарушение дыхания, сердечного ритма, что повышает риск развития апноэ во сне. Кроме того, в ряде случаев применение высоких доз указанных лекарственных средств (ЛС) способствует развитию парадоксального возбуждения, что также негативно влияет на качество сна. Необходимо учитывать различие в длительности сохранения противоаллергического эффекта (1,5–6 ч) и седативного эффекта (24 ч), а также тот факт, что длительная седация сопровождается нарушением когнитивных функций ребенка [8, 13].

К побочным эффектам также относится блокада M-холинорецепторов, мускариновых и ряда других рецепторов. Наряду с этим препараты I поколения оказывают местноанестезирующее, анальгезирующее действие, кардиотоксический эффект, удлиняя рефрактерный период деятельности миокарда. У препаратов I поколения имеется одно неоспоримое преимущество — наличие инъекционных форм, незаменимых при оказании экстренной помощи, премедикации перед проведением некоторых видов диагностического обследования, хирургических вмешательствах и т. д. Однако назначать указанные ЛС необходимо со строгим учетом показаний, противопоказаний, тяжести клинических симптомов, возраста, терапевтических дозировок, побочных эффектов. Оптимально рассматривать данную группу в качестве скорой помощи [8, 13].

Появление неседативных  $H_1$ -антагонистов II поколения существенно изменило фармакотерапевтические подходы к лечению аллергических заболеваний. Активно развивающаяся в последние годы фармакоэпидемиология своим происхождением также обязана постмаркетинговому изучению новых  $H_1$ -антагонистов. Глубокий анализ побочных эффектов ряда препаратов послужил основой для разработки стратегии и тактики последующих исследований по мониторингу профиля безопасности новых лекарственных средств в различных клинических ситуациях [6, 8, 12].

Структурные и фармакокинетические характеристики антигистаминных средств II поколения способствуют снижению вероятности побочных эффектов, а следовательно, и лучшей переносимости их больными [5, 6, 11]. Они обладают более высокой селективностью в отношении  $H_1$ -гистаминовых ре-



цепторов, особенно в сравнении с холинергическими рецепторами. Они более липофобны, поэтому в меньшей степени проникают через ГЭБ и оказывают слабый седативный эффект. В терапевтических дозах антигистаминные средства II поколения действуют более 24 ч и не влияют на память, внимание, скорость реакций, координацию движений, что, несомненно, имеет большое значение для детей старшего дошкольного и школьного возраста [6, 8].

Отличием препаратов II поколения является то, что они действуют не как простые конкурентные антагонисты гистаминовых рецепторов. Их связывание и диссоциация происходят медленно и неконкурентным способом. Высокие концентрации гистамина не вытесняют препарат из связанного с рецептором состояния. В связи с этим образовавшийся лиганд-рецепторный комплекс медленно диссоциирует, обеспечивая более продолжительное действие препарата.  $H_1$ -антагонисты II поколения оказывают выраженное угнетающее действие на развитие воспалительной реакции, подавляя отек и гиперемию. Они не связываются с другими типами гистаминовых рецепторов [12, 13].

Радикальным усовершенствованием антигистаминных средств явилось синтезирование новых препаратов на основе фармакологически активных метаболитов ранее созданных антагонистов  $H_1$ -рецепторов. Так, в 1987 г. на основе метаболита  $H_1$ -антагониста I поколения гидроксизина был синтезирован цетиризин [3]. В настоящее время он широко используется для лечения и профилактики аллергических заболеваний и у взрослых, и у детей как препарат с доказанной эффективностью и безопасностью [14].

Химическая структура препарата отличается наличием гидроксильной группы, благодаря которой резко снижается способность молекулы проникать через ГЭБ и оказывать воздействие на центральные гистаминовые рецепторы. Цетиризин характеризуется быстрым наступлением клинического эффекта, что связано с подавлением функции эозинофилов, отсроченным выбросом гистамина и простагландина D<sub>2</sub>.

Эффект действия цетиризина складывается из влияния на обе фазы аллергического воспаления. Противоаллергический эффект включает так называемое вне- $H_1$ -рецепторное действие: торможение высвобождения лейкотриенов, простагландинов в слизистой оболочке носа, коже, бронхах, стабилизацию мембран тучных клеток, торможение миграции эозинофилов и агрегацию тромбоцитов, подавление экспрессии ICAM-1 клетками эпителия [15, 16].

Многие авторы, как зарубежные, так и отечественные, считают цетиризин эталоном современного АГП. Он является одним из наиболее изученных АГП с доказанной лечебной эффективностью и безопасностью во множестве клинических исследо-

ваний. Для пациентов, которые плохо отвечают на другие АГП, рекомендуется именно цетиризин [17]. Цетиризин полностью соответствует требованиям, предъявляемым к современным АГП [18].

Для цетиризина характерны время полувыведения 7–11 ч, длительность эффекта – 24 ч, после курсового лечения эффект сохраняется до 3 сут, при длительном применении – до 110 нед, не наблюдается привыкания. Длительность эффекта цетиризина (24 ч) объясняется тем, что эффект АГП определяется не только концентрацией в плазме, но и степенью связывания с белками плазмы крови и с рецепторами [19].

Цетиризин практически не метаболизируется в печени и выводится преимущественно почками, поэтому может применяться даже у пациентов с нарушениями функции печени. Для пациентов с почечной недостаточностью требуется коррекция дозы препарата.

В сравнительном исследовании терапевтической эффективности и фармакоэкономики препаратов цетиризина разных производителей в лечении хронической крапивницы показано, что наибольшее количество пациентов, достигших ремиссии, было в группах, получавших Зиртек и Цетрин, при этом лучшие результаты с точки зрения экономической эффективности продемонстрировала терапия препаратом Цетрин [20, 21].

Также необходимо обратить внимание, что не все цетиризины одинаковые, и в отличие от многих инструкция препарата Цетрин является одной из наиболее полных. Помимо основных показаний (сезонный и круглогодичный аллергический ринит и конъюнктивит, поллиноз, крапивница, в том числе хроническая идиопатическая) в инструкцию включены такие важные показания, как зудящие аллергические дерматозы (атопический дерматит, нейродермит) и ангионевротический отек (отек Квинке).

Цетиризин стал первым среди АГП – естественных метаболитов, который был допущен к применению у детей в возрасте с 6 мес для лечения круглогодичного аллергического ринита и хронической идиопатической крапивницы.

В качестве примера приводим 2 клинических наблюдения детей с различными аллергическими заболеваниями, которым назначался препарат цетиризин (Цетрин).

### Клинический случай № 1

Пациент К., 13 лет, обратился в клинику Института иммунологии в декабре 2018 г. с жалобами на заложенность носа, зуд век, эпизоды чихания в течение дня.

Из анамнеза установлено, что в феврале 2018 г. в семье появился кот, а в апреле 2018 г. ребенок стал

отмечать появление вышеуказанных симптомов, продолжающихся до настоящего времени.

Сопутствующие заболевания: хронический тонзиллит, компенсированный.

Пациенту проведено общеклиническое и аллергологическое обследование в амбулаторных условиях.

Результаты исследования: гемограмма — эозинофилия 7%, основные биохимические показатели — без патологии.

Кожные прик-тесты: тест-контрольная жидкость — отрицательный, раствор гистамина 2 мм. Прик-тесты со стандартными аллергенами клещей домашней пыли — 5 мм, шерсть кошки — 4 мм, смесь пыльцы деревьев — 6 мм, тесты с остальными атопическими ингаляционными аллергенами — отрицательные.

Кожные прик-прик тесты с нативным аллергеном (шерсть кота) — 6 мм.

В сыворотке крови выявлены аллерген-специфические IgE к смеси бытовых аллергенов, эпидермальным аллергенам, аллергенам березы и ольхи.

IgE общий — 264 МЕ/мл (норма 0–100).

Таким образом, у пациента установлен диагноз: персистирующий аллергический риноконъюнктивит, сенсibilизация к бытовым, эпидермальным аллергенам, аллергенам пыльцы деревьев.

Родителям были даны рекомендации по устранению причинно-значимых аллергенов (ежедневная влажная уборка, прекращение контакта ребенка с животным), а также назначен цетиризин (Цетрин) в дозе 10 мг в сутки по потребности с хорошим эффектом. Впоследствии был проведен 1 курс лечения аллергенами клещей домашней пыли и пыльцой березы.

## Клинический случай № 2

Пациентка Д., 10 лет, обратилась в клинику Института иммунологии в январе 2010 г. с жалобами на зудящие высыпания по всему телу.

Из анамнеза известно, что вышеуказанные жалобы беспокоят ребенка ежедневно в течение 1 нед. Со слов мамы, та назначила дочери на фоне ОРВИ шипучие витамины «для поднятия иммунитета», после чего на 3-й день приема препаратов девочка пожаловалась на зуд кожи и последующее появление высыпаний. На фоне отмены витаминов зуд и высыпания продолжали беспокоить в течение 2–3 сут, что и явилось поводом для обращения к врачу.

Пациенту проведено общеклиническое и аллергологическое обследование в амбулаторных условиях.

Результаты исследования: гемограмма — незначительный моноцитоз (11%), основные биохимические показатели — в пределах нормальных значений.

Фадиатоп с ингаляционными аллергенами — отрицательный.

IgE общий — 14 МЕ/мл (норма 0–100).

Диагноз: острая крапивница, возможно, связанная с приемом препаратов, обладающих свойствами неспецифической гистаминолиберации и местно-раздражающим действием на слизистую желудочно-кишечного тракта.

Родителям пациентки были даны рекомендации с указанием на необходимость соблюдения диеты с исключением продуктов, богатых гистамином, тирамином, гистаминолибераторами, а самой пациентке назначен прием цетиризина (Цетрин) в дозе 5 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Хороший клинический эффект отмечен уже в первые сутки приема препарата. Через 1,5 нед на повторном визите: жалоб не предъявляет (со слов родителей), после отмены препарата зуд и высыпания не беспокоили.

Таким образом, АГП цетиризин (Цетрин) в таблетированной форме обладает выраженной клинической эффективностью, высоким профилем безопасности для лечения не только взрослых, но и детей в возрасте с 6 лет, при этом оставаясь экономически доступным для пациентов. Отечественный и зарубежный опыт использования препарата Цетрин свидетельствует о его высокой терапевтической эффективности в клинических ситуациях, когда показано применение H<sub>1</sub>-АГП последнего поколения.

## Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

## Конфликт интересов

Автор заявляет, что он не имеет конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: «ГЭОТАР-Медиа». 2009:656 [Allergologia i immunologiya: nacionalnoe rukovodstvo. Pod. red. R.M. Khaitova, N.I. Iliinoj. M.: «GEOTAR-Media». 2009:656 (In Russ.)].
2. Паттерсон Р, Греммер ЛК, Гринбергер ПА. Аллергические болезни — диагностика и лечение. М.: «ГЭОТАР-Медиа». 2000:74–88 [Patterson R, Gremmer LK, Grinberger PA. Allergicheskiye bolezni — diagnostika i lecheniye. M.: «GEOTAR-Media». 2000:74–88 (In Russ.)].
3. Гушин ИС. Разнообразие противоаллергического действия цетиризина. Российский Аллергологический Журнал. 2006;(4):33–44 [Gushchin IS. Raznoobrazie protivooallergicheskogo dejstviya cetirizina. Russian Journal of Allergy. 2006;(4):33–44 (In Russ.)].
4. Курбачёва ОМ, Ильина НИ, Сидоренко ИВ, Захаржевская ТВ. Современные антигистаминные препараты в лечении персистирующего аллергического ринита. Consilium Medicum. 2008;10(3):104–106 [Kurbacheva OM, Iliina NI, Sidorenko IV, Zakharzhevskaya TV. Sovremennyye antigistaminnyye preparaty v lechenii persistiruyushchego allergicheskogo rinita. Consilium Medicum. 2008;10(3):104–106 (In Russ.)].
5. Гуров АВ. Современные возможности диагностики и лечения аллергического ринита. Русский медицинский журнал. 2008;16(2):103–105 [Gurov AV. Sovremennyye vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya allergicheskogo rinita. Russian Medical Journal. 2008;16(2):103–105 (In Russ.)].



# ЦЕТРИН®

## НЕТ МЕСТА АЛЛЕРГИИ!

Dr.Reddy's 



- Препарат выбора при различных видах аллергии
- Действует уже через 20 минут\*
- Точно в эпицентре аллергии

\*Инструкция по медицинскому применению препарата Цетрин®

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ



Реклама Рег.номер: П №013283/01



6. Купельская НА, Лучшева ЮВ. Аллергический ринит. Современная терапия. Справочник поликлинического врача. 2008;(6):34-38 [Kupelskaya NA, Luchsheva YV. Allergicheskij rinit. Sovremennaya terapiya. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2008;(6):34-38 (In Russ.)].
7. Church M, Church D. Pharmacology of antihistamines. Indian J Dermatol. 2013;(58):219-224.
8. Попов ТА, Думитреску Д, Бочварова А, Боскан С, Димитров В, Черч МК. Сравнение результатов действия препаратов левоцетиризина и дезлоратадина на гистамин-индуцированную кожную реакцию в виде аллергической папулы и гиперемии в условиях in vivo. Российский Аллергологический Журнал. 2008;(2):73-77 [Popov TA, Dumitrascu D, Bachvarova A, Vocsan C, Dimitrov V, Church MK. A comparison of levocetirizine and desloratadine in the histamine-induced wheal and flare response in human skin in vivo. Russian Journal of Allergy. 2008;(2):73-77 (In Russ.)].
9. Гушин ИС. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: «Фармарус Принт». 1998:252 [Gushchin IS. Allergicheskoe vospalenie i ego farmakologicheskij kontrol. M.: «Farmarus Print». 1998:252 (In Russ.)].
10. Хайтов РМ, Пинегин ВБ, Истамов ХИ. Экологическая иммунология. М.: ВНИРО. 1995:178-207 [Khaitov RM, Pinegin VB, Istamov KI. Ekologicheskaya immunologiya. M.: VNIRO. 1995:178-207 (In Russ.)].
11. Ильина НИ, Польнер СА. Круглогодичный аллергический ринит. Consilium Medicum. 2001;3(8):384-393 [Ilina NI, Polner SA. Kruglogodichnyy allergicheskij rinit. 2001;3(8):384-393 (In Russ.)].
12. Abramovits W, Gupta A. Xyzal (levocetirizine dihydrochloride). Skinmed. 2008;7(2):84-85.
13. Chen C. Physicochemical, pharmacological and pharmacokinetic properties of the zwitterionic antihistamines cetirizine and levocetirizine. Curr Med Chem. 2008;15(21):2173-2191.
14. Гушин ИС. Перспективы совершенствования противоаллергического действия H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов. Лечащий врач. 2009;(5):1-4 [Gushchin IS. Perspektivy sovershenstvovaniya protivooallergicheskogo deystviya H<sub>1</sub>-antigistaminnyh preparatov. Lechashchiy vrach. 2009;(5):1-4 (In Russ.)].
15. Gillman S, Gillard M, Strolin Benedetti M. The concept of receptor occupancy to predict clinical efficacy: a comparison of second generation H<sub>1</sub>-antihistamines. Allergy Asthma Proc. 2009;30:366-376.
16. Golightly LK, Greos LS. Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. Drugs. 2005;65:341-384.
17. Dos Santos RV, Magerl M, Mlynek A, Lima HC. Suppression of histamine- and allergen-induced skin reactions: comparison of first- and second-generation antihistamines. Ann Allergy Asthma Immunol. 2009;102(6):495-499.
18. Ревякина ВА. Антигистаминные препараты в практике поликлинического врача. Лечащий врач. 2011;(4):13-15 [Revyakina VA. Antigistaminnyye preparaty v praktike poliklinicheskogo vracha. Lechashchiy vrach. 2011;(4):13-15 (In Russ.)].
19. Карева ЕН. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога. Русский медицинский журнал. 2016;(1):1-6 [Kareva EN. Vybore antigistaminnogo preparata: vzglyad farmakologa. Russian Medical Journal. 2016;(1):1-6 (In Russ.)].
20. Некрасова ЕЕ, Пономарева АВ, Федоскова ТГ. Рациональная фармакотерапия хронической крапивницы. Российский Аллергологический Журнал. 2013;(6):69-74 [Nekrasova EE, Ponomareva AV, Fedoskova TG. Ratsional'naya farmakoterapiya khronicheskoy krapivnitsy. Russian Journal of Allergy. 2013;(6):69-74 (In Russ.)].
21. Лусс ЛВ, Ильина НИ. Антигистаминные препараты в общеклинической практике. В помощь практическому врачу. М., «МИА». 2017:184 [Luss LV, Ilina NI. Antigistaminnyye preparaty v obshcheklinicheskoy praktike. V pomoshch prakticheskomu vrachu. M., «MIA». 2017:184 (In Russ.)].

Статья поступила 10.01.2019 г., принята к печати 30.01.2019 г.  
Рекомендована к публикации Л.В. Лусс

#### Информационная страница

Сидорович Ольга Игоревна, аллерголог-иммунолог, кандидат медицинских наук, ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, старший научный сотрудник.

#### Дополнительные утверждения

Автор согласна на публикацию представленной работы.

Автор подтверждает, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

## THE EFFICACY AND SAFETY OF ANTIHISTAMINE THERAPY IN SCHOOL-AGE CHILDREN

Sidorovich O.I.

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

*Key words:* allergic diseases, antihistamine therapy, histamine receptors, cetirizine, cetrine, clinical case

Every year the prevalence of allergic diseases is steadily increasing. Histamine is the main mediator of allergic inflammation. Cetirizine is an effective, selective H<sub>1</sub>-receptor blocker, and drug of choice in complex treatment of various allergies among adults as well as children.



УДК 616.211-002

# НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Назарова Е.В.

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; Россия, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24

**Ключевые слова:** аллергический ринит, топические назальные глюкокортикостероиды, бетаметазон, интерферон альфа-2b, Аллергоферон бета

Статья представляет собой обзор исследовательской программы по оценке эффективности оригинального комбинированного лекарственного препарата Аллергоферон® бета (бетаметазон + интерферон альфа-2b) в условиях реальной клинической практики у больных сезонным аллергическим ринитом (АР). Результаты программы продемонстрировали хорошую эффективность препарата: при низкой частоте побочных эффектов наблюдалось снижение заложенности носа и восстановление носового дыхания, у пациентов с сопутствующим аллергическим конъюнктивитом отмечалось снижение выраженности глазных симптомов. Было показано, что Аллергоферон® бета может быть рекомендован в качестве монотерапии у больных АР с легким и среднетяжелым течением заболевания и в комплексной терапии при тяжелом течении АР.

## Введение

В последние годы отмечается прогрессирующий рост аллергопатологии. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила XXI век «веком аллергии». Одно из ведущих мест в структуре аллергических заболеваний занимает аллергический ринит (АР), который представляет собой глобальную медико-социальную проблему.

АР страдают от 10 до 40% населения. В США число больных аллергией превышает 40 млн человек, из них на долю АР приходится 25–30 млн. В Англии распространенность АР составила 16%, в Дании – 19%, в Германии – около 17%. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в различных регионах России, в нашей стране АР болеет от 13,9 до 35% населения [1–3].

Несмотря на то что АР не относится к числу тяжелых или угрожающих жизни заболеваний, его медико-социальное значение обусловлено высокой распространенностью среди детей, подростков и взрослых, а также сочетанностью с бронхиальной астмой (БА), которую выявляют у 15–38% больных

АР [4, 5]. Частота встречаемости АР у больных БА достигает 85% [6–8]. АР сочетан также с острым и хроническим риносинуситом, аллергическим конъюнктивитом, экссудативным средним отитом.

Влияние АР на снижение качества жизни пациентов серьезно недооценивается, а ведь больные с данной нозологией встречаются у врачей всех специальностей. Для постановки правильного диагноза и назначения адекватной терапии необходимо проведение аллергологического обследования и выявление причинно-значимого аллергена. К сожалению, в России лишь 18% пациентов направляются к специалисту в течение первого года после появления симптомов сезонного АР. У большинства больных от дебюта заболевания до постановки верного диагноза могут пройти годы. АР не только негативно воздействует на физическое, психическое и социальное здоровье пациентов, но и доставляет ощутимый материальный ущерб: в исследовании, проведенном в Великобритании, было показано, что из-за выраженных симптомов заболевания до 90% больных АР оказались нетрудоспособными на срок от 2 до 15 рабочих или учебных дней [9]. Прямые и не прямые финансовые затраты, связанные с АР, весьма значительны, причем не прямые расходы, обусловленные временной нетрудоспособностью или снижением производительности труда, превышают таковые при БА. И если не прямые затраты в

*Адрес для корреспонденции*

Назарова Евгения Валерьевна  
E-mail: Ev.nazarova@nrcii.ru

основном ложатся на государство, то прямые, как правило, на плечи пациента.

«Золотой стандарт» в лечении АР — топические назальные глюкокортикостероиды (тГКС). Многолетний клинический опыт применения тГКС продемонстрировал их высокую эффективность и безопасность [10–12]. На сегодняшний день доступно довольно большое количество препаратов из этой группы. Основным критерий выбора для пациентов — соотношение цены и качества, так как в России расходы на лечение пациент оплачивает из собственных средств. В связи с чем вопрос о выборе эффективного, качественного и при этом доступного препарата для лечения АР остается актуальным как для врачей, так и для пациентов. Одним из таких препаратов может стать недавно появившийся на фармацевтическом рынке лекарственный препарат отечественного производства Аллергоферон® бета (бетаметазона натрия фосфат + интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный).

**Аллергоферон® бета** — оригинальный комбинированный лекарственный препарат для лечения сезонного АР и конъюнктивита среднетяжелого течения в стадии обострения. Препарат выпускается в форме назальных и глазных капель. Фармакологические свойства Аллергоферона бета обусловлены действующими веществами, входящими в его состав.

Бетаметазона натрия фосфат — глюкокортикостероид (ГКС), оказывающий местное противовоспалительное, противоаллергическое, антиэкссудативное действие. Тормозит высвобождение медиаторов воспаления, повышает продукцию липомодулина, являющегося ингибитором фосфолипазы А, что обуславливает снижение высвобождения арахидоновой кислоты и соответственно угнетение синтеза продуктов метаболизма арахидоновой кислоты — циклических эндоперекисей, простагландинов. Предупреждает краевое скопление нейтрофилов, что уменьшает воспалительный экссудат и продукцию лимфокинов; тормозит миграцию макрофагов; приводит к уменьшению процессов инфильтрации и грануляции. За счет сокращения образования субстанции хемотаксиса (влияние на «поздние» реакции аллергии) обеспечивает противовоспалительный эффект; тормозит развитие аллергической реакции немедленного типа (что обусловлено торможением продукции метаболитов арахидоновой кислоты и снижением высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток).

Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный — цитокин, оказывающий противовоспалительное, иммуномодулирующее, противовирусное, антипролиферативное действие. Иммуномодулирующие свойства интерферона позволяют изменить ответ иммунной системы на аллерген за счет усиления экспрессии клетками молекул главного комплекса гистосовместимости и молекул CD23, низкоаффинного рецептора для иммуноглобулина

(Ig) E (специфическая функция  $\alpha$ -интерферона), угнетения Th2-клеток и усиления Th1-клеток, в результате чего снижается синтез IgE.

В клинических исследованиях препарат Аллергоферон® бета показал высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость пациентами при лечении обострений поллиноза (сезонного аллергического ринита и конъюнктивита) среднетяжелого течения. В настоящее время большой интерес вызывают пострегистрационные исследования и опыт применения препарата в реальной клинической практике. В проведенной работе оценивали эффективность Аллергоферона бета у больных сезонным АР (при наличии или отсутствии сочетанного аллергического конъюнктивита).

**Цель исследования** — оценить эффективность препарата Аллергоферон® бета у больных АР в сочетании с аллергическим конъюнктивитом (или без него).

## Материалы и методы

### Дизайн программы

Исследовательская программа по оценке эффективности препарата в условиях реальной клинической практики.

### Характеристика группы пациентов

В программу были включены 30 пациентов обоего пола, 12 (40%) мужчин и 18 (60%) женщин, с диагностированным сезонным АР в стадии обострения, с сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам. Средний возраст больных составил  $32,2 \pm 3,4$  года. Средняя продолжительность заболевания составила  $6,5 \pm 1,2$  года (от 2 до 18 лет). Данные суммарно отражены в табл. 1. Из сопутствующих аллергических заболеваний 30 (100%) пациентов имели сочетанный аллергический конъюнктивит (АК), у 5 (17%) человек отмечали atopическую бронхиальную астму (БА).

Всем пациентам назначали препарат Аллергоферон® бета — по 2 капли в каждый носовой ход 3 раза в сутки. При необходимости в качестве дополнительной симптоматической терапии разрешалось принимать деконгестанты. Для оценки эффективности терапии пациенты ежедневно отмечали выраженность симптомов АР и потребность в топических деконгестантах. Активный период наблюдения составил 2 нед. Отдельная терапия для лечения аллергического конъюнктивита, сочетанного с АР, не назначалась. Проявления конъюнктивита снизились на фоне

**Таблица 1. Распределение пациентов по степени тяжести аллергического ринита**

Количество пациентов	Среднетяжелое течение, n (%)	Тяжелое течение, n (%)
САР (30 чел.)	24 (80%)	6 (20%)



отпуск без рецепта

## ОФТАЛЬМОФЕРОН®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ

*интерферон альфа-2b + дифенгидрамин*

- Лечение герпетических и аденовирусных инфекций глаз (конъюнктивитов, кератитов, увеитов)
- Лечение и профилактика осложнений после хирургических вмешательств на роговице
- Лечение синдрома сухого глаза

Рег. уд. Р. N 002902/01



отпуск без рецепта

## АЛЛЕРГОФЕРОН®

ГЕЛЬ ДЛЯ МЕСТНОГО  
И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

*интерферон альфа-2b + лоратадин*

- Иммуномодулятор + блокатор H1-гистаминовых рецепторов
- Лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита и конъюнктивита



НОВЫЙ ПОДХОД  
К ЛЕЧЕНИЮ  
АЛЛЕРГИИ!

Рег. уд. ЛП-000656

Новый  
препарат



отпуск по рецепту

## АЛЛЕРГОФЕРОН® бета

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ И НАЗАЛЬНЫЕ

*интерферон альфа-2b + бетаметазон*

- Новая оригинальная комбинация
- Лечение сезонного аллергического ринита и конъюнктивита среднетяжелого течения в стадии обострения

Рег. уд. ЛП-002999



БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ  
ФИРН М [www.firm.ru](http://www.firm.ru)

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

РЕКЛАМА



приема Аллергоферона бета, но не разрешились полностью.

*Оценка эффективности терапии* проводилась пациентами по специальной шкале: 0 – отсутствие симптомов; 1 – легкие проявления; 2 – симптомы средней степени выраженности; 3 – выраженные проявления. Изучали динамику симптомов АР: заложенность носа, чихание, наличие ринореи, зуда в полости носа, стекание слизи по задней стенке глотки, а также выраженность глазных симптомов – покраснение глаз и слезотечение. Оценка терапии врачом-исследователем проводилась во время контрольных визитов.

*Оценка безопасности терапии* проводилась на основании субъективных жалоб пациента, данных физикального обследования, отсутствия побочных эффектов и осложнений.

## Результаты

Программу в соответствии с протоколом завершили 100% пациентов (все 30 человек).

*Оценка эффективности терапии.* На фоне проводимой Аллергофероном бета терапии все 30 пациентов, закончивших программу, отмечали уменьшение выраженности и интенсивности симптомов заболевания: ринореи, заложенности носа, чихания, зуда в полости носа, стекания слизи по задней стенке глотки (табл. 2). Улучшение состояния фиксировалось уже к концу первой недели приема препарата, причем данная положительная тенденция сохранялась в течение 2 нед наблюдения. Следует также отметить, что применение Аллергоферона бета способствовало не только устранению симптомов АР, но и снижению выраженности глазных симптомов при наличии сопутствующего аллергического конъюнктивита (см. табл. 2).

У 15 (50%) пациентов к концу исследования (на 14-й день приема Аллергоферона бета) была отмечена полная ремиссия заболевания. У 9 (30%) человек

**Таблица 2. Динамика оценки симптомов аллергического ринита и конъюнктивита на фоне терапии Аллергофероном бета**

Симптом	САР (n=30)	
	До лечения (M±σ)	В конце терапии (M±σ)
Чихание	2,65±0,6	0,56±0,3*
Ринорея	2,8±0,4	0,69±0,4*
Заложенность носа	2,66±0,5	0,53±0,3*
Стекание слизи по задней стенке глотки	2,35±0,6	0,21±0,2*
Зуд в полости носа	2,1±0,5	0,17±0,2*
Покраснение глаз	2,36±0,8	0,25±0,3*
Слезотечение	1,98±0,9	0,17±0,2*

Примечание. \* p<0,001 в сравнении с исходной величиной.

к концу программы сохранялись лишь незначительные ринологические симптомы (затруднение носового дыхания или стекание слизи по задней стенке глотки), не влияющие на качество жизни, что было расценено как «хороший» эффект проводимой терапии. «Удовлетворительный» эффект проводимой терапии наблюдался у 6 (20%) пациентов: к концу программы они отмечали умеренную заложенность носа, стекание слизи по задней стенке глотки, сменяющие ринореею или чихание. Отсутствие эффекта от проводимой терапии не было зарегистрировано ни у одного пациента.

Таким образом, по результатам проведенной исследовательской программы, «отличный» и «хороший» эффекты отмечены у 80% больных АР; «удовлетворительный» эффект наблюдался у 20%.

*Оценка нежелательных явлений.* На протяжении всего периода наблюдения нежелательные явления были выявлены у 2 (6,6%) пациентов. У одного пациента через несколько минут после использования Аллергоферона бета наблюдалось жжение в полости носа легкой степени тяжести, купирующееся самостоятельно в течение 15–20 мин и не требовавшее отмены препарата. У второго пациента с 5-го по 14-й день использования исследуемого препарата отмечалась сухость в носовой полости легкой степени тяжести, также не требовавшая отмены проводимой терапии. Указанные нежелательные местные реакции являются характерными для всей группы назальных ГКС и описаны в разделе «Побочные эффекты» инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Аллергоферон® бета.

У остальных 93,4% пациентов отмечалась хорошая переносимость препарата на протяжении всего периода наблюдения.

## Обсуждение

Результаты исследовательской программы позволяют прийти к заключению о том, что новый оригинальный лекарственный препарат Аллергоферон® бета (бетаметазон + интерферон альфа-2b) хорошо контролирует симптомы АР, способствует уменьшению заложенности носа и восстановлению носового дыхания, а также снижению выраженности глазных симптомов сопутствующего аллергического конъюнктивита при низкой частоте побочных эффектов. Лекарственный препарат Аллергоферон® бета может быть рекомендован в качестве монотерапии у больных АР с легким и среднетяжелым течением заболевания и в комплексной терапии при тяжелом течении АР в связи с неполным эффектом от монотерапии тГКС. Высокая эффективность, безопасность и доступность, а также удобная форма препарата в виде назальных и глазных капель определяют перспективы широкого применения Аллергоферона бета в аллергологической клинической практике.



### Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

### Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гушин ИС, Ильина НИ, Польшнер СА. Аллергический ринит: Пособие для врачей. ГНЦ «Институт иммунологии», РААКИ. М., 2002 [Guschin IS, Ilina NI, Polner SA. Allergicheskiy rinit: posobie dlya vrachey. Institute of immunology, RAACI. M., 2002 (In Russ.)].
2. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision; [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(17\)30919-3/abstract](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(17)30919-3/abstract).
3. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA<sup>2</sup>LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;(63):8-160.
4. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;(104):301-304.
5. Gergen PJ, Turkeltaub PC. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976–80 (NHANES II). *J Allergy Clin Immunol*. 1992;(90):579-588.
6. Pedersen PA, Weeke ER. Asthma and allergic rhinitis in the same patients. *Allergy*. 1983;(38):25-29.
7. Greisner WA, Settipane RJ, Settipane GA. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc*. 1998;(19):185-188.
8. Guerra S, Sherrill DL, Baldacci S. Rhinitis is an independent risk factor for developing cough apart from colds among adults. *Allergy*. 2005;(60):343-349.

9. Sami AM, Ahmed N, Ahmed S. The effect of novel combination therapy with azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in allergic rhinitis. *Otolaryngol. (Sunnyvale)*. 2016;(6):ID261.
10. Лопатин АС, Гушин ИС, Емельянов АВ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. *Consilium medicum*. 2001;9:33-44 [Lopatin AS, Gushchin IS, Emel'yanov AV. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu allergicheskogo rinita. Consilium medicum. 2001;9:33-44 (In Russ.)].
11. Международный консенсус в лечении аллергического ринита (Версия Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, 2000). *Российская Ринология*. 2000;3:5-30 [Mezhdunarodnyj konsensus v lechenii allergicheskogo rinita (Versiya Evropejskoj akademii allergologii i klinicheskoy immunologii, 2000). Rossiyskaya rinologiya. 2000;3:5-30 (In Russ.)].
12. Хаитов РМ, Ильина НИ, Латышева ТВ. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний. М., 2007:502 [Haitov RM, Ilina NI, Latysheva TV. Racional'naya farmakoterapiya allergicheskikh zabolevanij. M., 2007:502 (In Russ.)].

Статья поступила 11.01.2019 г., принята к печати 30.01.2019 г.  
Рекомендована к публикации Л.В. Лусс

### Информационная страница

Назарова Евгения Валерьевна, кандидат медицинских наук, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, зав. отделением госпитализации.

### Дополнительные утверждения

Автор согласна на публикацию представленной работы.

Автор подтверждает, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

## NEW OPPORTUNITIES FOR THE COMBINATION THERAPY OF ALLERGIC RHINITIS IN REAL CLINICAL PRACTICE

Nazarova E.V.

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

*Key words:* allergic rhinitis, nasal glucocorticoids, betamethasone, interferon alpha-2b, Allergoferon beta

This paper assesses the efficacy of the original combined medication Allergoferon<sup>®</sup> beta (betamethasone + interferon alpha-2b) in real clinical practice among patients with seasonal allergic rhinitis (AR). The research program results demonstrated a good efficacy of the given medication: there were a decrease in nasal congestion as well as restoration of nasal breathing and in patients with concomitant allergic conjunctivitis — a reduction in the severity of eye symptoms. A low incidence of side effects was observed. It was shown that Allergoferon<sup>®</sup> beta can be recommended as monotherapy for patients with mild and moderate AR and in complex therapy for patients with severe AR.

# КОНГРЕССЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, ФОРУМЫ

2019

## **RHINA**

21–23 марта 2019 г.

Истборн, Англия

<https://www.eaaci.org/focused-meetings/rhina-2019>

## **Drug Hypersensitivity Meeting (DHM)**

2–4 апреля 2020 г.

Верона, Италия

<https://www.eaaci.org/eaaci-meetings/focused-meetings/upcoming-focused-meetings.html>

## **Skin Allergy Meeting (SAM)**

4–6 апреля 2019 г., Мюнхен, Германия

<https://www.eaaci.org/focused-meetings/rhina-2019>

## **Научно-практическая конференция с международным участием «Аллергология и иммунология. От инноваций к практике»**

13 апреля, 2019, Москва

<http://raaci.ru/education/events.html>

## **Аллергошкола по Инсектной аллергии и Мастоцитозу**

11–13 апреля 2019 г.

Гронинген, Нидерланды

<https://www.eaaci.org/allergy-schools/allergy-school-on-insect-venom-allergy-and-mastocytosis>

## **15-й Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии**

22–24 мая 2019 г.

Москва

<http://raaci.ru/education/events/84.html?tpl=14>

## **Конгресс ЕААСИ 2019**

1–5 июня 2019 г.

Лиссабон, Португалия

<https://www.eaaci.org/eaaci-congresses/eaaci-2019/scientific-programme>

## **Pediatric Allergy and Asthma (РААМ)**

17–19 октября 2019 г.

Флоренция, Италия

<https://www.eaaci.org/eaaci-meetings/focused-meetings/upcoming-focused-meetings.html>

# МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ПРОЙДЕТ 22–24 МАЯ В МОСКВЕ



В столице в мае вновь пройдет ежегодный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии. 15-й международный конгресс — это возможность объединить усилия врачей, экспертов и ученых из разных стран и обменяться актуальной медицинской информацией в области аллергологии и иммунологии.

**С 22 по 24 мая в отеле Рэдиссон Славянская пройдет 15-й международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии.** Ведущие зарубежные и российские эксперты будут обсуждать актуальные вопросы аллергологии, иммунологии, оториноларингологии, дерматологии, вакцинопрофилактики и многое другое. Участники конгресса узнают о самых современных научных достижениях, о новых тенденциях, технологиях и препаратах, применяемых в повседневной практике для улучшения диагностики, лечения и профилактики не только иммунологических или аллергологических заболеваний, но и любых иммунозависимых болезней.

---

**Даты проведения конгресса:** 22–24 мая 2019 года

**Место:** Москва, площадь Европы, д. 2, отель Рэдиссон Славянская

**Концепция мероприятия:** международная встреча специалистов современной аллергологии и иммунологии

**Участие в конгрессе бесплатное,** но необходима предварительная регистрация. Также участники могут приобрести **материалы конгресса с презентациями** за 3000 рублей.

---

**Участников конгресса ожидают:**



семинары



симпозиумы



круглые столы



Узнать подробности о 15-м международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии и зарегистрироваться можно на сайте [raaci.ru](http://raaci.ru)

Отсканируйте **QR код**, чтобы перейти на портал



*Уважаемые коллеги!*

Доводим до Вашего сведения, что на клинической базе ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России работает  
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ МГМСУ  
им. А.И. Евдокимова

Приглашаем врачей на циклы повышения квалификации!

В 2019 г. на нашей кафедре проводятся циклы повышения квалификации продолжительностью 216 академических часов (сертификационные циклы) и 36 часов (в рамках НМО – непрерывного медицинского образования).

Информация о датах проведения циклов в рамках НМО и возможность подачи заявки на указанные циклы предоставлена на сайте [edu.rosminzdrav.ru](http://edu.rosminzdrav.ru)

Заведующий кафедрой:

академик РАН, профессор *Хаитов Рахим Мусаевич*

Ответственный за подготовку врачей:

Зав. учебной частью, доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии:

*к.м.н. Медуницына Екатерина Николаевна*

Контакты: e-mail: [medunitsyna.kate@yandex.ru](mailto:medunitsyna.kate@yandex.ru); тел. 8-926-593-74-88

Место проведения занятий: г. Москва, Каширское ш., д. 24,  
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Схема проезда: метро «Каширская», выход в сторону ул. Москворечье.

Форма оплаты: обучение проводится как на бюджетной, так и контрактной основе.

Обращаем Ваше внимание на то, что документы для прохождения цикла необходимо предоставить не позднее чем за 2–3 недели до его начала!



События и даты

## БАБАХИН Александр Александрович (20.08.1946 – 24.01.2019)

После тяжелой продолжительной болезни ушел из жизни кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии Александр Александрович Бабахин.

Александр Александрович начал трудовую деятельность в 1970 г., в коллективе Института иммунологии работал с 1979 г.

Александр Александрович проводил большую научную и научно-организационную работу, являлся высококвалифицированным специалистом в области фундаментальной и прикладной иммунологии и аллергологии. Результаты его исследований отображены в 250 публикациях в отечественных и зарубежных изданиях, представлены на многих национальных и международных форумах.

Александр Александрович был ответственным, инициативным работником, проявлял настойчивость в получении научных результатов, успешно осуществлял подготовку аспирантов и дипломников. Свой богатый опыт, научные и практические знания он умело передавал молодым ученым.



За плодотворную научную и научно-организационную деятельность Александр Александрович был награжден нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», медалью «В память 850-летия Москвы», ведомственным знаком отличия в труде «Ветеран атомной энергетики и промышленности», Почетной грамотой Федерального медико-биологического агентства, ведомственным знаком отличия ФМБА России «А.И. Бурназян».

Помимо научных достижений Александра Александровича отличали лучшие человеческие качества: интеллект, доброжелательность, постоянная готовность

прийти на помощь и душевная теплота, благодаря которым Александр Александрович снискал всеобщее уважение и авторитет в коллективе.

Мы потеряли незаменимого друга и прекрасного человека. Трудно осознать, что его нет с нами. Соболезнуем родным и близким Александра Александровича и скорбим вместе с ними.

Светлая память об Александре Александровиче навсегда сохранится в наших сердцах.

*Коллектив сотрудников  
Института иммунологии ФМБА России*

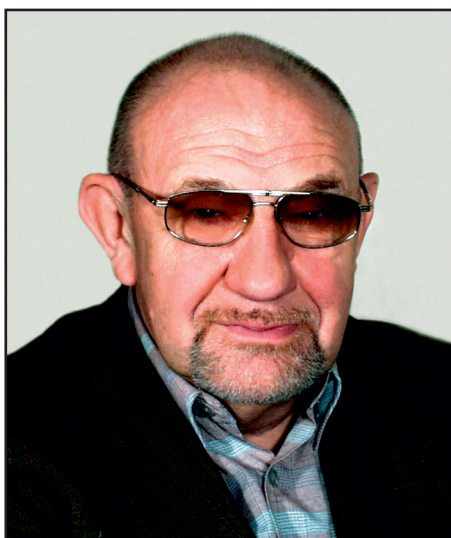
## АЛЕКСЕЕВ Леонид Петрович (04.06.1939 – 29.01.2019)

После тяжелой и продолжительной болезни ушел из жизни член-корреспондент РАН, Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом иммуногенетики Леонид Петрович Алексеев.

Леонид Петрович был основателем нового направления в отечественной иммунологии. Свой богатый опыт, научные и практические знания он щедро передавал молодым ученым. Под его руководством подготовлены десятки диссертаций, авторы которых являются продолжателями его школы. Леонид Петрович – автор сотен научных статей и ряда выдающихся монографий в области иммуногенетики человека, биотехнологии и молекулярной генетики.

Леонид Петрович являлся членом Межведомственного совета по иммунологии, членом правления РААКИ, членом редколлегии журналов «Иммунология», «Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика», членом редакционного совета журнала «Сахарный диабет», членом ряда международных научных сообществ, включая Европейскую федерацию иммуногенетиков.

Научная и научно-организационная деятельность Леонида Петровича отмечена академическим сообществом, а также многочисленными наградами. Он – лауреат Премии правительства Российской



Федерации 2011 г. в области науки и техники за создание, организацию и внедрение системы иммунологического и аллергологического мониторинга для профилактики и лечения иммунозависимых социально значимых заболеваний, награжден орденом Дружбы народов, медалью «В память 850-летия Москвы», ведомственным знаком отличия в труде «Ветеран атомной энергетики и промышленности», ведомственным знаком отличия ФМБА России «А.И. Бурназян», Почетной грамотой Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Почетной медалью

Международного общества иммуногенетиков.

Кроме научных достижений, Леонида Петровича отличали лучшие человеческие качества: интеллект, доброжелательность, мудрость, постоянная готовность прийти на помощь и душевная теплота, благодаря которым Леонид Петрович снискал уважение, любовь и авторитет в коллективе. Его энергия и вера в будущее стали залогом успешной реализации множества идей и проектов.

Мы потеряли незаменимого друга и прекрасного человека. Трудно осознать, что его нет с нами. Соболезнуем родным и близким Леонида Петровича и скорбим вместе с ними.

Светлая память о Леониде Петровиче навсегда останется в наших сердцах.

*Коллектив сотрудников  
Института иммунологии ФМБА России*



## РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕРГОЛОГОВ И КЛИНИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГОВ (РААКИ)

115552, Москва, Каширское шоссе, д. 24. Тел./факс 8 (499) 616-48-82  
raaci.org@nrcii.ru

### ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**РААКИ** — официально зарегистрированная в Министерстве юстиции Российской Федерации профессиональная ассоциация специалистов в области аллергологии и иммунологии. РААКИ объединяет свыше 5000 членов и имеет более 50 региональных отделений.

**РААКИ** является некоммерческой общественной организацией. Основное направление ее деятельности — интеграция и распространение новейших достижений в области аллергологии и иммунологии, информационная поддержка научных и клинических разработок. За годы деятельности РААКИ организованы многочисленные международные и общероссийские конгрессы, конференции, симпозиумы, школы-семинары.

**РААКИ** с правом решающего голоса входит в состав ведущих международных организаций — Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ), Всемирной аллергологической организации (WAO). РААКИ является единственным официальным представителем России в этих организациях.

### РУКОВОДСТВО РААКИ

Почетный президент академик Р.В. Петров  
Президент РААКИ академик РАН Р.М. Хаитов  
Вице-президент профессор, д.м.н. Н.И. Ильина  
Вице-президент профессор, д.м.н. М.Р. Хаитов  
Генеральный директор Е.В. Назарова  
Генеральный секретарь Е.А. Латышева

### СЕКРЕТАРИАТ:

Адрес: 115552, Москва, Каширское шоссе, д. 24  
Тел.: 8 (499) 612-77-73; +7 968-867-10-64  
E-mail: ea.latysheva@nrcii.ru raaci.org@nrcii.ru

### ЧЛЕНСТВО В РААКИ

Для вступления в члены РААКИ нужно направить в секретариат заявление на имя президента РААКИ академика РАН Р.М. Хаитова, а также внести ежегодный членский взнос.

В заявлении следует указать следующие сведения о себе: Ф.И.О., дата рождения, ученая степень, место работы, должность, адрес места работы с индексом, домашний адрес с индексом, служебный и домашний телефоны, факс, e-mail.

Размер ежегодного членского взноса составляет 850 руб. Взнос включает членство в РААКИ и членство во Всемирной аллергологической организации (WAO).

Члены РААКИ, своевременно оплатившие членский взнос, регулярно получают информацию о научно-практических мероприятиях, проводящихся в России и за рубежом, на льготных условиях участвуют в мероприятиях, организуемых РААКИ.

Оплату взноса можно произвести *банковским переводом* с обязательной пометкой «Членский взнос» по следующим реквизитам:

Получатель платежа: РААКИ. Р/с 40703810400000000195 в АБ «Интерпрогрессбанк», г. Москва, к/с 30101810100000000402 в ГРКЦ ГУ ЦБ РФ, БИК 044525402, ИНН 7724141150.





ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России – ведущее научно-медицинское учреждение страны в области иммунологии и аллергологии и один из ведущих центров по профилактике и борьбе со СПИДом. Исследования, проводимые в Институте, направлены на создание инновационных продуктов, ориентированных на достижение стратегических национальных приоритетов России: развитие фундаментальной науки, образования, повышение качества жизни населения, обеспечение иммунной биобезопасности населения страны, достижение экономического роста. В клинике Института иммунологии проводится точная диагностика и эффективное лечение всех видов заболеваний, связанных с нарушениями в системе иммунитета: аллергического ринита, бронхиальной астмы, крапивницы, атопического и контактного дерматита, пищевой и лекарственной аллергии, первичных и вторичных иммунодефицитов, наследственного ангионевротического отека, герпесвирусных, папилломавирусных и других инфекций, а также различных диагностически сложных иммуноопосредованных заболеваний, вакцинопрофилактика.

#### Диагностические возможности в рамках клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

В Институте проводятся аллергологическое и иммунологическое обследование: кожные пробы с аллергенами, определение специфических антител к широкому спектру аллергенов, выявление лекарственной непереносимости и подбор необходимых медикаментов, расширенный иммунный статус, выявление возбудителей в крови и мазках, антител к бактериям, вирусам, паразитам. На самом высоком уровне проводится общеклиническое обследование, направленное на выявление сопутствующих заболеваний, включающее анализы крови, рентген, компьютерную томографию на современном спиральном томографе последнего поколения, ультразвуковую и эндоскопическую диагностику, другие функциональные, инструментальные и лабораторные методы обследования.

В клинике консультируют врачи аллергологи-иммунологи – профессора, доктора и кандидаты медицинских наук; врачи других специальностей: оториноларинголог, эндокринолог, невропатолог, стоматолог, дерматолог.

#### Профильные заболевания

**Аллергические заболевания:** бронхиальная астма, поллиноз, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, лекар-

ственная непереносимость, пищевая аллергия, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, крапивница, ангионевротический отек, наследственный ангионевротический отек (НАО), иммунодефицитные состояния, латексная, инсектная аллергия, токсико-аллергические реакции и др.

**Заболевания, сопровождающиеся клиническими проявлениями вторичной иммунной недостаточности (ВИН):** рецидивирующий фурункулез и пиодермия, частые обострения заболеваний верхних дыхательных путей, хронический бронхит с частыми обострениями, хронический обструктивный бронхит, хронические герпесвирусные инфекции (в т.ч. вызываемые вирусами герпеса I и II типа, цитомегаловирусом) и т.д.

Первичные иммунодефицитные состояния: синдромы недостаточности антител тотальные и парциальные, гипер-IgE-синдром, хроническая гранулематозная болезнь, хронический генерализованный кандидоз, комбинированная иммунная недостаточность с атаксией-телеангиэктазией, синдром Вискотта–Олдрича, гипер-IgD-синдром и др.

Вакцинальные реакции, вакцинация на фоне иммунопатологии и аллергии.

**В клинике Института иммунологии проводятся уникальные методы терапии аллергических и иммуноопосредованных заболеваний:**

- ◆ Аллерген-специфическая иммунотерапия.
- ◆ Подбор иммунокорректирующей терапии у больных с нарушением иммунитета вследствие иммуносупрессивной терапии (химиотерапия, лучевая, цитостатическая и глюкокортикостероидная терапия и т.д.).
- ◆ Индивидуальный подбор иммуностропных препаратов у больных с первичными иммунодефицитами и с синдромом вторичной иммунной недостаточности.
- ◆ Экстракорпоральные методы лечения (плазмаферез, экстракорпоральная иммунофармакотерапия).
- ◆ Озонотерапия.
- ◆ Физиотерапевтические методы (селективная фототерапия и др.).

#### Обучение

На базе клиники Института иммунологии проводится постдипломное обучение на рабочем месте врачей и медицинских сестер по специальности «Аллергология-иммунология». Курс обучения помимо общеклинической практики включает освоение новых методов лабораторной и клинической диагностики.

#### Контакты

##### Полное наименование:

• Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства

• National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia

##### Сокращенное наименование:

- ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
- NRC Institute of Immunology FMBA of Russia

**Адрес:** 115552, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

**Справочная** (499) 616-49-25

**Факс** (499) 618-71-56; **E-mail:** instimmun@nrcci.ru

**Регистратура взрослая:**

(499) 618-28-95; (499) 612-86-82

**Регистратура детская**

(499) 612-79-24

**Кабинет платных услуг:**

(499) 618-20-85; (499) 612-97-01; (499) 618-28-75

**Зам. главного врача** (499) 618-71-56

**Секретарь гл. врача** (499) 617-08-00