

ISSN 2587-6821 (print)  
ISSN 2686-9918 (online)



# МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ

Russian Medical Review

---

MEDITSINSKOE OBOZRENIE

---

ТЕМА НОМЕРА  
**Аллергология/Иммунология**

MAIN TOPIC  
**ALLERGOLOGY/IMMUNOLOGY**



**2020**



**4(I)**

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**  
**Каприн А.Д., академик РАН**  
**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Алексеева Людмила Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

**Алексеев Борис Яковлевич**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Балезин Виктор Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Беляев Алексей Михайлович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Вербовой Андрей Феликсович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

**Винник Юрий Семенович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

**Гиляревский Сергей Руджерович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Губергриц Наталья Борисовна**, профессор, Многопрофильная Клиника Info-Sana, Одесса, Украина

**Давтян Тигран Камоевич**, д.б.н., профессор, Rhea Pharma, Ереван, Армения

**Доброхотова Юлия Эдуардовна**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Емельянов Александр Викторович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Заплатников Константин**, д.м.н., Центр ядерной медицины и радиологии, Нюрнберг, Германия

**Калужин Олег Витальевич**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

**Бабенко Алина Юрьевна**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Баткаев Эдуард Алексеевич**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

**Визель Александр Андреевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

**Верткин Аркадий Львович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Восканян Сергей Эдуардович**, д.м.н., профессор, Центр хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

**Гаврилова Светлана Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия

**Гамидов Сафар Исраилович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Горелов Александр Васильевич**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

**Драпкина Оксана Михайловна**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва, Россия

**Каратеев Андрей Евгеньевич**, д.м.н., ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

**Кит Олег Иванович**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Козлов Иван Генрихович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

**Кульчавеня Екатерина Валерьевна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, Новосибирск, Россия

**Лукушкина Елена Федоровна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

**Ненашева Наталья Михайловна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Овчинников Андрей Юрьевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Пивоварова-Рамич Ольга**, д.м.н., Немецкий институт питания Потсдам-Ребрюке, Нутеталь, Германия

**Рудович Наталья**, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

**Синякова Любовь Александровна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Снарская Елена Сергеевна**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Терещенко Сергей Николаевич**, д.м.н., профессор, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Фазылов Вильдан Хайруллаевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

**Федоскова Татьяна Германовна**, д.м.н., ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Шемеровский Константин Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

**Кунельская Наталья Леонидовна**, д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва, Россия

**Маев Игорь Вениаминович**, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Малли Юдит**, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

**Недогода Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

**Окулов Алексей Борисович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Руднов Владимир Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

**Спирин Николай Николаевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

**Ткачева Ольга Николаевна**, д.м.н., профессор, ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Хак Сайед Атигул**, профессор, Медицинский университет Bangabandhu Sheikh Mujib, Дакка, Бангладеш

**Цветко Иван**, д.м.н., Университетская больница Merkur, Загреб, Хорватия

**Элой Андерсон**, профессор, Медицинская школа Нью-Джерси, Ньюарк, США

**Юренева Светлана Владимировна**, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

**PMЖ**  
**(Русский Медицинский Журнал).**  
**Медицинское обозрение**

Т.4, № 1, 2020

**Учредитель**

ООО «Русский Медицинский Журнал»

**Издатель и редакция**

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8  
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55  
Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru  
URL: http://www.rmj.ru

**главный редактор**

А.Д. Каприн

**шеф-редактор**

Ю.Е. Ефремова

**медицинские редакторы**

Ж.Г. Оганезова

И.А. Королева

**редактор-корректор**

В.Н. Калинина

**директор по развитию**

А.М. Шутая

**коммерческий директор**

О.В. Филатова

**отдел рекламы**

М.М. Андрианова

**дизайн**

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

**отдел распространения**

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

**техническая поддержка**

**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

**Отпечатано: ООО «Вива-Стар»**

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электроставская, д. 20, стр. 3  
Тираж 15 000 экз. Заказ № 277478

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору  
в сфере связи, информационных технологий и массовых  
коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации  
ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,  
в связи с чем на него не распространяются требования  
Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ  
«О защите детей от информации,  
причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает  
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без  
письменного разрешения редакции не допускается

Свободная цена

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных  
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2018 – 0,378

**Дата выхода в свет**

28.04.2020

# Содержание

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Сравнение экспрессии изоформ молекулы FOXP3 регуляторными Т-клетками периферической крови при аллергических и лимфопролиферативных заболеваниях**

А.Д. Донецкова, М.М. Литвина, Д.С. Смирнов, О.М. Курбачева, Т.А. Митина, К.А. Белоусов, А.Н. Митин ..... 4

**Полиморфизм генов, спонтанная и индуцированная продукция клетками периферической крови интерлейкина 4 и интерферона гамма при бронхиальной астме у детей**

Е.В. Просекова, М.С. Долгополов, В.А. Сабыныч ..... 10

**Клиническая эффективность базисной противовоспалительной терапии аллергического ринита у детей**

Р.М. Файзуллина, З.А. Шангареева, А.В. Санникова, Ж.А. Валеева, С.М. Попова ..... 15

**Влияние топического средства, содержащего эктоин, на микробиом кожи при atopическом дерматите**

М.А. Мокроносова, Т.М. Желтикова ..... 19

## ОБЗОРЫ

**Использование антигистаминных препаратов в терапии аллергического ринита**

Н.В. Шартанова, Е.Ф. Глушкова, О.И. Сидорович ..... 26

**Мурамилпептиды: механизмы действия, клиническая эффективность и перспективы применения в медицине**

Т.П. Маркова, Д.Г. Чувиров, Л.Г. Ярилина, Е.В. Кожина ..... 31

**Нейтрофильные экстраклеточные ловушки — регуляторы формирования врожденного и адаптивного иммунитета**

А.Н. Казимирский, Ж.М. Салмаси, Г.В. Порядин ..... 38

## ОБМЕН ОПЫТОМ

**Лекарственная аллергия к местным анестетикам: различные стратегии диагностики**

Л.Л. Лазаренко, Д.В. Шабанов, Т.П. Сесь, Т.Г. Федоскова, А.А. Тотолян ..... 42

**Аэропалеонтологический мониторинг пыльцы сорных трав и плесневых грибов**

О.П. Уханова, М.А. Богданова, И.В. Желтова, А.А. Юдин, Ф.А. Щербинин ..... 48

## КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

**Синдром Стивенса — Джонсона**

Г.М. Нуртдинова, Е.С. Галимова, О.И. Кучер, В.К. Муслимова ..... 52

**Наследственный ангионевротический отек: случай из практики**

Е.В. Андропова, Е.К. Бельтюков, Т.С. Лепешкова ..... 58

## ЛЕКЦИИ

**Комбинированная терапия аллергического ринита: поиск оптимального решения**

О.М. Курбачева, И.И. Исакова ..... 62

**Подходы к терапии больных бронхиальной астмой у взрослых и детей: новые данные**

Э.В. Чурюкина ..... 66

**ХРОНИКА НАУЧНОЙ ЖИЗНИ** ..... 74

**EDITOR-IN-CHIEF**

**Andrei D. Kaprin**, Academician of the Russian Academy of Sciences,  
P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

**EDITORIAL BOARD**

**Lyudmila I. Alekseeva**, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

**Boris Ya. Alekseev**, Professor, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

**Viktor A. Balyazin**, Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Aleksei M. Belyaev**, Professor, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation

**Andrei F. Verbovoi**, Professor, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

**Yurii S. Vinnik**, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetskii, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Sergei R. Gilyarevskii**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Natal'ya B. Gubergrits**, Professor, Multidisciplinary clinic In-to-Sana, Odessa, Ukraine

**Tigran K. Davtyan**, Professor, Rhea Pharma, Yerevan, Armenia

**Yulia E. Dobrokhotova**, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr V. Emel'yanov**, Professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

**Konstantin Zaplatnikov**, PhD, Nuclear medicine thyroid center, Nuernberg, Germany

**Oleg V. Kalyuzhin**, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

**Ivan G. Kozlov**, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

**Ekaterina V. Kul'chavenya**, Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Elena F. Lukushkina**, Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Natal'ya M. Nenashева**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Andrei Y. Ovchinnikov**, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Olga Ramich (Pivovarova)**, PhD, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, Germany

**Natalia Rudovich**, Professor, Department of Internal Medicine, Spital Bülach, Bülach, Switzerland

**Lyubov' A. Sinyakova**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Elena S. Snarskaya**, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

**Sergei N. Tereshchenko**, Professor, Scientific Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow, Russian Federation

**Vil'dan Kh. Fazylov**, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

**Tat'yana G. Fedoskova**, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

**Konstantin A. Shemerovskii**, Professor, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

**SCIENTIFIC ADVISORY BOARD**

**Alina Yu. Babenko**, Professor, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

**Eduard A. Batkaev**, Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr A. Vazel'**, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

**Arkadii L. Vertkin**, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Sergei E. Voskanyan**, Professor, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

**Svetlana I. Gavrilova**, Professor, Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

**Safar I. Gamidov**, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr V. Gorelov**, Corresponding Member of RAS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

**Oksana M. Drapkina**, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

**Andrei E. Karateev**, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

**Oleg I. Kit**, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Natal'ya L. Kunel'skaya**, Professor, L.I. Sverzhhevsky Scientific Research Clinical Institute for Otorinolaringology, Moscow, Russian Federation

**Igor' V. Maev**, Academician of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Judit Mally**, Professor, Institute of Neurorehabilitation, Sopron, Hungary

**Sergei V. Nedogoda**, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

**Aleksei B. Okulov**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Vladimir A. Rudnov**, Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

**Nikolai N. Spirin**, Professor, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

**Ol'ga N. Tkacheva**, Professor, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

**Syed Atiqul Haq**, Professor, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh

**Ivan Cvjetko**, PhD, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

**Jean Anderson Eloy**, Professor, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, USA

**Svetlana V. Yureneva**, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

**Russian  
Medical Review**

T.4, № 1, 2020

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

**Publisher and Editorial Office**

LLC «Meditsina-Infom»

8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://www.rusmedreview.com/>

**Editor-in-chief**

Andrei D. Kaprin

**Executive Editor**

Yuliya E. Efremova

**Scientific Editor**

Janna G. Oganезova

Irina A. Koroleva

**Proof-reader**

Vita N. Kalinina

**Chief planning officer**

Alexandra M. Shutaya

**Commercial director**

Olga V. Filatova

**Publicity department**

Maya M. Andrianova

**Design**

Dmitry B. Baranov,

Vladimir V. Rochev

**Distribution**

Mikhail V. Kazakov,

Elena A. Shintyapina,

Elena V. Fedorova

**Technical support  
and Internet version**

Konstantin V. Bogomazov

**Printed: LLC «Viva-Star»**

Address: 20-3, Electroзаводskaya str.,

Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 15,000 copies. Order № 277478

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service

for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)

on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law

No. 436-FZ «On Protection of Children from Information

Harmful to Their Health and Development»

do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible

for the content of advertising materials.

Published articles are not returned and are

the property of the editorial office.

The opinion of the editorial office does

not always coincide with the views of the authors.

Full or partial reprinting of materials without the written

permission of the editorial office is not allowed.

Open price

**Date of issue:**

April 28, 2020

# Contents

## ORIGINAL RESEARCH

**Expression of FOXP3 isoforms by peripheral blood regulatory T cells in allergic and lymphoproliferative disorders**

A.D. Donetskova, M.M. Litvina, D.S. Smirnov,

O.M. Kurbacheva, T.A. Mitina, K.A. Belousov, A.N. Mitin

4

**Gene polymorphism, spontaneous and induced production of interleukin 4 and interferon gamma by peripheral blood cells in children with asthma**

E.V. Prosekova, M.S. Dolgoplov, V.A. Sabynych

10

**Clinical efficacy of basic anti-inflammatory therapy for allergic rhinitis in children**

R.M. Fayzullina, Z.A. Shangareeva, A.V. Sannikova,

Zh.A. Valeeva, S.M. Popova

15

**The effect of topical agent containing ectoin on skin microbiome in atopic dermatitis**

M.A. Mokronosova, T.M. Zheltikova

19

## REVIEW ARTICLES

**Antihistamines for allergic rhinitis**

N.V. Shartanova, E.F. Glushkova, O.I. Sidorovich

26

**Muramyl peptides: mechanisms of action, clinical efficacy, and future applications in medicine**

T.P. Markova, D.G. Chuvirov,

L.G. Yarilina, E.V. Kozhinova

31

**Neutrophil extracellular traps regulate the development of innate and adaptive immune system**

A.N. Kazimirskii, J.M. Salmasi, G.V. Poryadin

38

## SHARING EXPERIENCE

**Drug allergy to local anesthetics: a variety of diagnostic strategies**

L.L. Lazarenko, D.V. Shabanov, T.P. Ses',

T.G. Fedoskova, A.A. Totolyan

42

**Aeropalynological monitoring of weed pollen and mold spores**

O.P. Ukhanova, M.A. Bogdanova, I.V. Zheltova,

A.A. Yudin, F.A. Shcherbinin

48

## CASE REPORTS

**Stevens — Johnson syndrome**

G.M. Nurtidina, E.S. Galimova,

O.I. Kucher, V.K. Muslimova

52

**Hereditary angioedema**

E.V. Andronova, E.K. Belyukov, T.S. Lepeshkova

58

## LECTURES

**Combination treatment for allergic rhinitis: optimum solution**

O.M. Kurbacheva, I.I. Isakova

62

**Treatment approaches to asthma in adults and children: novel data**

E.V. Churyukina

66

## SCIENCE LIFE NEWS

74

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-4-9

# Сравнение экспрессии изоформ молекулы FOXP3 регуляторными Т-клетками периферической крови при аллергических и лимфопролиферативных заболеваниях

А.Д. Донецкова<sup>1,2</sup>, М.М. Литвина<sup>1</sup>, Д.С. Смирнов<sup>1</sup>, О.М. Курбачева<sup>1</sup>, Т.А. Митина<sup>3</sup>, К.А. Белоусов<sup>3</sup>, А.Н. Митин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить уровень экспрессии изоформ молекулы FOXP3, отличающихся по наличию экзона 2, регуляторными Т-клетками (Трег) периферической крови при аллергических и лимфопролиферативных заболеваниях.

**Материал и методы:** в исследование вошли 76 человек: 19 — в возрасте от 18 до 64 лет с аллергическим ринитом (АР), 21 — от 49 до 76 лет с впервые диагностированной множественной миеломой (ММ) и 36 здоровых доноров от 25 до 77 лет (контрольная группа). Выделение мононуклеаров периферической крови (МНПК) проводили путем центрифугирования в градиенте плотности фиколла-верографина. Полученные МНПК инкубировали с моноклональными антителами (МАТ) к поверхностным маркерам, пермеабилizировали и повторно инкубировали с МАТ против FOXP3, анализировали не менее  $10^5$  клеток в гейте лимфоцитов на лазерном проточном цитометре BD FACSCanto™ II (Becton Dickinson). Использовали комбинации МАТ: CD3-PE-Cy7 + CD25-PerCP-eFluor710 + CD4-FITC + FOXP3(PCH101)-APC (1-я проба) и CD3-PE-Cy7 + CD4-FITC + FOXP3 (150D/E4)-PE + FOXP3(PCH101)-APC (2-я проба). Статистическую обработку результатов проводили методами непараметрического анализа.

**Результаты исследования:** у больных АР было выявлено снижение общего числа Трег, в основном за счет уменьшения численности Трег, экспрессирующих молекулу FOXP3, лишённую экзона 2 (FOXP3 $\Delta$ 2):  $11,7 \times 10^6$  клеток/л против  $16,7 \times 10^6$  клеток/л у здоровых лиц ( $p=0,004$ ), что мы расценили как возможное снижение функциональной активности Трег. У пациентов с ММ, напротив, отмечалось увеличение процента и абсолютного количества CD4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>-Т-клеток, экспрессирующих FOXP3, причем основной вклад в увеличение этого процента вносили те же экспрессирующие FOXP3 $\Delta$ 2 клетки: их содержание составило  $33,7 \times 10^6$  клеток/л против  $16,7 \times 10^6$  клеток/л в группе контроля ( $p=0,04$ ).

**Заключение:** в проведенном исследовании было показано, что экспрессия изоформ молекулы FOXP3 CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами играет важную роль в патогенезе аллергических (АР) и лимфопролиферативных (ММ) заболеваний.

**Ключевые слова:** изоформы FOXP3, регуляторные Т-клетки человека, аллергический ринит, множественная миелома, проточная цитометрия.

**Для цитирования:** Донецкова А.Д., Литвина М.М., Смирнов Д.С. и др. Сравнение экспрессии изоформ молекулы FOXP3 регуляторными Т-клетками периферической крови при аллергических и лимфопролиферативных заболеваниях. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(1):4–9. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-4-9.

## Expression of FOXP3 isoforms by peripheral blood regulatory T cells in allergic and lymphoproliferative disorders

A.D. Donetskova<sup>1,2</sup>, M.M. Litvina<sup>1</sup>, D.S. Smirnov<sup>1</sup>, O.M. Kurbacheva<sup>1</sup>, T.A. Mitina<sup>3</sup>, K.A. Belousov<sup>3</sup>, A.N. Mitin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NRC Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to evaluate the expression of FOXP3 isoforms differing in the presence/lack of exon 2 expressed by peripheral blood regulatory T cells (Treg) in allergic and lymphoproliferative disorders.

**Patients and Methods:** 76 patients were enrolled, i.e., 19 patients aged 18–64 years with allergic rhinitis (AR), 21 patients aged 49–76 years with multiple myeloma (MM) diagnosed for the first time, and 36 healthy controls aged 25–77 years. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated by Ficoll-verographine density gradient centrifugation. Then, PBMCs were incubated with monoclonal antibodies (mAbs) against surface markers, permeabilized, and again incubated with mAbs against FOXP3. At least  $10^5$  cells within lymphocyte gate were analyzed using laser flow cytometer BD FACSCanto™ II (Becton Dickinson). mAbs against CD3-PE-Cy7 + CD25-PerCP-eFluor710 + CD4-FITC + FOXP3(PCH101)-APC (sample 1) and CD3-PE-Cy7 + CD4-FITC + FOXP3(150D/E4)-PE + FOXP3(PCH101)-APC (sample 2) were used. Statistical analysis was performed using nonparametric methods.

**Results:** in AR patients, reduced Treg count (as a result of reduced count of Treg which express FOXP3 lacking exon 2/FOXP3Δ2, i.e.,  $11.7 \times 10^6$  cells/l as compared with  $16.7 \times 10^6$  cells/l in healthy individuals,  $p=0.004$ ) was revealed. This can be interpreted as reduced functional activity of Treg. In contrast, increased percentage and count of CD4<sup>+</sup>25<sup>+</sup> T cells expressing FOXP3 (as a result of increased count of T cells expressing FOXP3Δ2, i.e.,  $33.7 \times 10^6$  cells/l as compared with  $16.7 \times 10^6$  cells in healthy individuals,  $p=0.04$ ) was revealed in MM patients.

**Conclusions:** our findings demonstrate that expression of FOXP3 isoforms by CD4<sup>+</sup> T cells has an important pathogenic role both in allergic and lymphoproliferative disorders.

**Keywords:** FOXP3 isoforms, human regulatory T cells, allergic rhinitis, multiple myeloma, flow cytometry.

**For citation:** Donetskova A.D., Litvina M.M., Smirnov D.S. et al. Expression of FOXP isoforms by peripheral blood regulatory T cells in allergic and lymphoproliferative disorders. Russian Medical Review. 2020;4(1):4–9. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-4-9.

## ВВЕДЕНИЕ

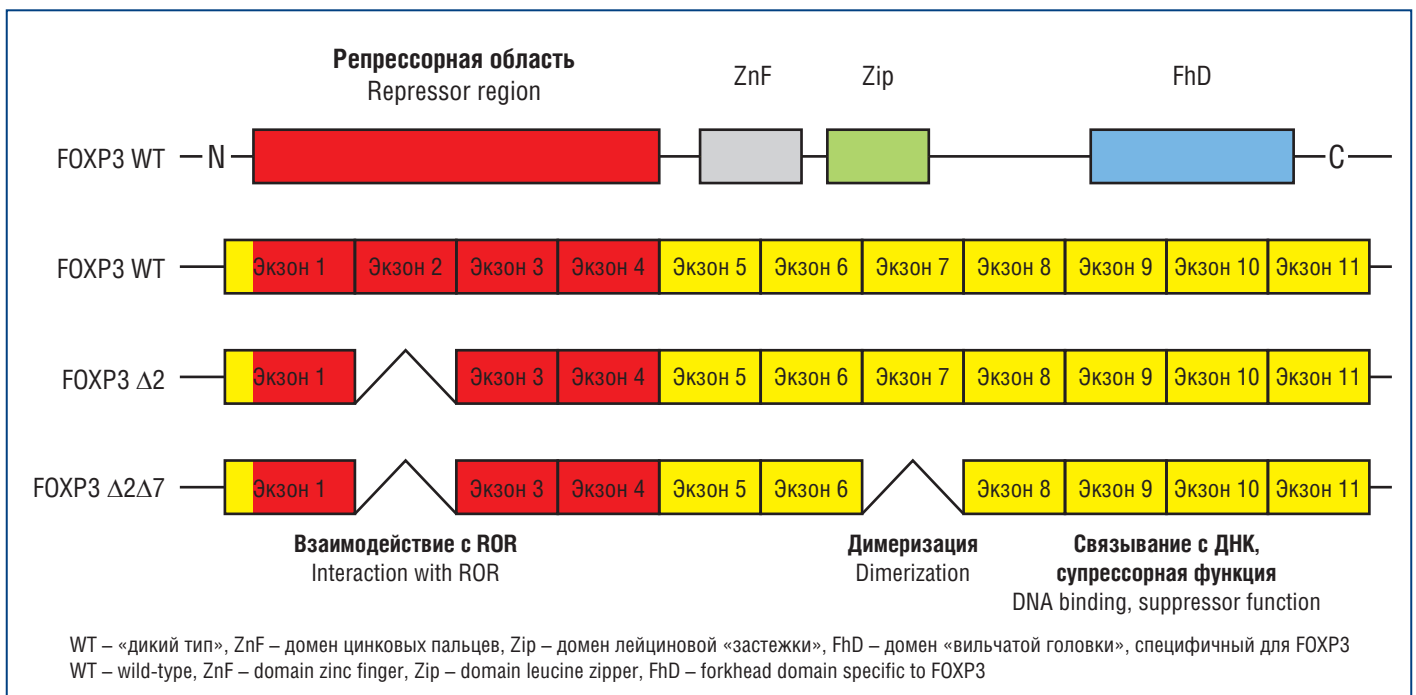
Основным транскрипционным фактором, определяющим дифференцировку и функционирование регуляторных Т-клеток (Трег), является FOXP3 [1]. Мутации гена FOXP3 у человека, вызывающие дефицит Трег, приводят к развитию IPEX-синдрома — летального X-сцепленного синдрома иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии, энтеропатии с вовлечением различных органов и тканей, развитием тяжелого иммунодефицита, кахексии, экземы, лимфопролиферации [2].

При изучении молекулярной структуры фактора FOXP3 установлено, что у мышей он представлен в единственной форме, а у человека на данный момент описаны несколько изоформ молекулы FOXP3; причем одна из молекул является полной (без делеции экзонов), а три другие образуются при альтернативном сплайсинге с удалением определенных экзонов (рис. 1) [3–5]:

- 1) полномасштабная молекула — FOXP3-FL (FL — full length);
- 2) молекула с одновременным отсутствием доменов, кодируемых экзонами 2 и 7, — FOXP3Δ2Δ7;
- 3) с отсутствием домена, кодируемого экзонами 2, — FOXP3Δ2;

4) с отсутствием домена, кодируемого экзонами 7, — FOXP3Δ7.

В проведенных исследованиях показано, что экзон 2 кодирует область молекулы FOXP3, которая отвечает за связывание транскрипционных факторов семейства ROR (α и γ). Одна из функций факторов RORα и RORγ — индукция дифференцировки провоспалительных Т-хелперов Th17-клеток, с которыми Трег связаны похожими условиями развития, дифференцировки, а также возможностью взаимных превращений [6, 7]. Экзон 7, в свою очередь, кодирует последовательность нуклеотидов, которые ответственны за димеризацию молекулы FOXP3; отсутствие димеризации приводит к нарушению супрессорной функции Трег [5]. В отличие от полной молекулы FOXP3-FL, формы молекул FOXP3 с отсутствием продуктов экзонов 2 и/или 7 располагаются преимущественно в ядре клетки, поскольку они утрачивают одну из двух последовательностей в областях, соответственно кодируемых экзонами 1/2 и 6/7 (nuclear export sequences — NESs), что приводит к нарушению экспорта из ядра [8]. Для полноценного функционирования FOXP3 в качестве транскрипционного активатора и реализации его супрессорной функции считается очень важным его нахождение в ядре Трег [9].



**Рис. 1.** Схема структуры молекулы FOXP3 человека  
**Fig. 1.** Schematic representation of human FOXP3 molecule

В настоящее время предполагается, что у человека именно молекула FOXP3Δ2, которая располагается главным образом в ядре и обладает супрессорной функцией, является главной изоформой, определяющей функционирование Трег [9].

Поскольку Трег играют важную роль в ограничении воспаления и иммунного ответа, а их функциональная активность связана с изоформами экспрессируемых молекул FOXP3, а также учитывая противоречивые данные относительно содержания Трег и уровня экспрессии FOXP3, полученные в предыдущих исследованиях, нами была поставлена **цель** оценить, помимо доли и численности Трег в периферической крови, уровень экспрессии изоформ молекулы FOXP3, отличающихся по наличию экзона 2, с помощью проточной цитометрии при двух формах иммунопатологии: аллергии и лимфопрлиферативных процессах. Так как аллергический ринит (АР) является одним из наиболее изученных классических аллергических заболеваний, а множественная миелома (ММ) — ярким примером злокачественного В-клеточного лимфопрлиферативного заболевания, нами было проведено сравнение Трег и особенностей экспрессии транскрипционного фактора FOXP3 и его изоформ, лишенных продуктов экзона 2, при этих двух формах патологии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данное исследование были включены 76 человек, из них 19 — в возрасте от 18 до 64 лет (медиана возраста — 33 года) с АР, 21 — от 49 до 76 лет (медиана — 60 лет) с впервые диагностированной ММ и 36 здоровых доноров от 25 до 77 лет (медиана — 50 лет) в качестве контрольной группы. Статистически значимые различия по возрасту между группами пациентов и здоровыми лицами отсутствовали ( $p > 0,05$ ). Все участники перед началом исследования дали информированное согласие.

У пациентов с АР отмечалась пыльцевая сенсibilизация в течение как минимум двух последних лет, подтвержденная анамнезом и положительными прик-тестами; исследование осуществлялось вне сезона пыления. Среди больных ММ в исследование были отобраны первичные пациенты с III стадией по критериям оценки противоопухолевого ответа Durei [10]. Забор крови у всех пациентов проводили до начала лечения.

Исследование Трег проводили в периферической крови, забор которой осуществляли в пробирки с антикоагулянтом ( $K_2EDTA$ ). Количество клеток крови подсчитывали с помощью гемоанализатора по общепринятой методике. Все процедуры выполняли в течение 6 ч после получения крови.

Выделение мононуклеаров периферической крови (МНПК) проводили путем центрифугирования в одноступенчатом градиенте плотности фиколла-верографина (плотность 1,077 г/см<sup>3</sup>). Полученные МНПК суспензировали в натрий-фосфатном буфере (PBS) с добавлением 1% бычьего сывороточного альбумина (BSA) и 0,01% азида натрия, далее в том же буфере проводили инкубацию при 4 °С 30 мин с моноклональными антителами (МАТ) к поверхностным маркерам, затем клетки отмывали от несвязавшихся антител и пермеабилizировали буфером «Foxp3 Fixation/Permeabilization Buffer» (eBioscience, США) в течение 40 мин согласно инструкции фирмы-производителя. После пермеабилizации проводили отмывку клеток

и инкубировали их в темноте при 4 °С 30 мин с МАТ против FOXP3. После инкубации клетки отмывали от несвязавшихся антител против FOXP3 и сразу проводили анализ на лазерном проточном цитометре BD FACSCanto™ II (Becton Dickinson, США) в стандартном режиме (без фиксации). Поскольку Трег представляют собой минорную фракцию клеток, для уменьшения ошибки проводили анализ более 10<sup>5</sup> клеток в гейте лимфоцитов. Анализ полученных данных проводили посредством программного обеспечения FlowJo.

В работе использовали МАТ фирмы eBioscience, меченные следующими флуорохромами: PE (фикоэритрин), FITC (флуоресцеин изотиоцианат), PerCP-eFluor710 (перидинин-хлорофилл-протеин-eFluor710), APC (аллофикоцианин) и PE-Cy7 (фикоэритрин-цианин 7), для изотипических контролей применяли препараты той же фирмы. Использовали комбинации МАТ: CD3-PE-Cy7 + CD25-PerCP-eFluor710 + CD4-FITC + FOXP3(PCN101)-APC (1-я проба) и CD3-PE-Cy7 + CD4-FITC + FOXP3(150D/E4)-PE + FOXP3(PCN101)-APC (2-я проба).

Антитела клона PCN101 распознают все изоформы молекулы (эпитоп молекулы FOXP3, кодируемый экзон 1), а антитела клона 150D/E4 — только молекулы FOXP3-FL и FOXP3Δ2 (эпитоп, кодируемый экзон 2). Следовательно, одновременное связывание с клеткой обоих МАТ свидетельствует об экспрессии в клетке полномасштабной молекулы FOXP3, а связывание МАТ только клона PCN101 — о наличии в клетке исключительно изоформ с отсутствием продукта экзона 2.

Ранее нами был предложен алгоритм гейтирования для оценки содержания Трег, экспрессирующих различные варианты молекулы FOXP3 (рис. 2 а, е–g), который мы использовали и в настоящем исследовании [11]. При выставлении гейтов для FOXP3<sup>+</sup>-клеток в качестве отрицательного контроля мы брали CD3<sup>-</sup>Т-клетки, которые не экспрессируют молекулу FOXP3 (рис. 2 а–d).

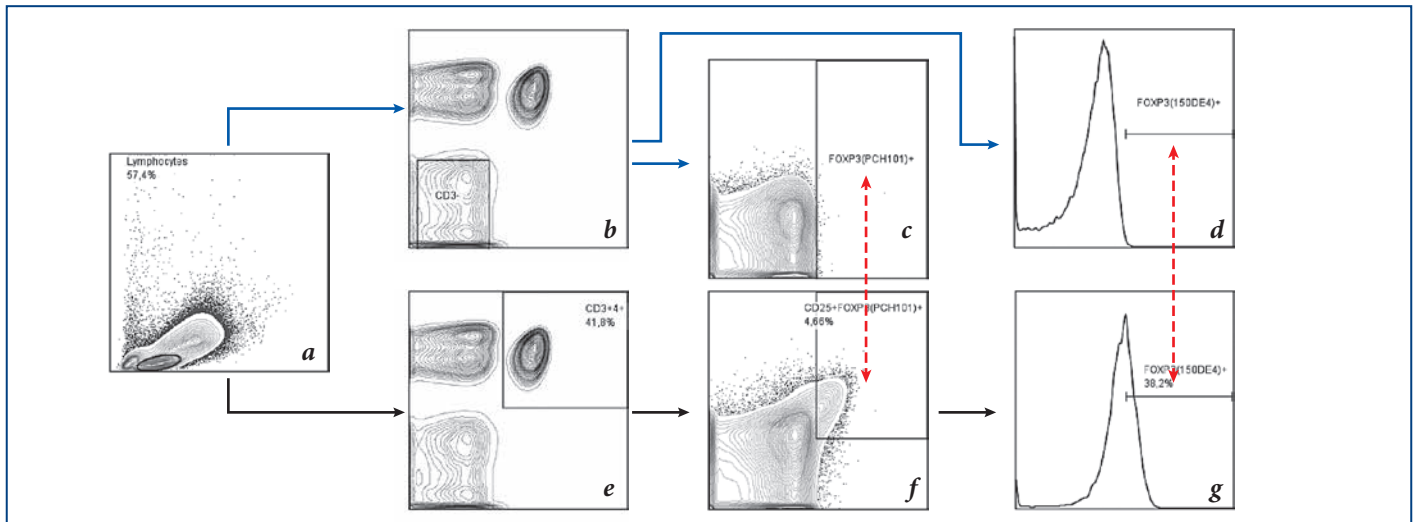
*Статистическую обработку* результатов работы проводили методами непараметрического анализа. Исследовательские количественные показатели представляли как Me (LQ-UQ), где Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль. Для сопоставления двух групп по количественным признакам использован U-критерий Манна — Уитни. Различия между группами полагали статистически значимым при  $p < 0,05$ . Обработку осуществляли в программном пакете StatSoft Statistica 12.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено исследование периферической крови больных АР, ММ и здоровых лиц (контрольная группа). Исследование образцов крови начали с подсчета числа клеток. У всех пациентов с АР и ММ не было выявлено статистически значимых отличий по количеству белых клеток крови, лимфоцитов и Т-хелперов в сравнении с показателями группы контроля (табл. 1).

При цитометрическом исследовании доли Трег (CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>-клеток) среди Т-хелперов в периферической крови пациентов с АР было выявлено их статистически значимое снижение в 1,6 раза относительно уровня у здоровых лиц: 2,4% против 3,9% соответственно ( $p = 0,0006$ ). При определении Трег по экспрессии FOXP3 и CD25 среди Т-хелперов у пациентов с первичной ММ было обнару-





**Рис. 2.** Алгоритм цитометрической оценки Трег периферической крови здорового донора [11]: *a* – гейт лимфоцитов среди МНПК; *b–d* – FOXP3<sup>+</sup> гейты, выставленные по CD3<sup>-</sup>-Т-клеткам, которые не экспрессируют молекулу FOXP3: *b* – гейт CD3<sup>-</sup>-Т-клеток среди лимфоцитов, *c* – FOXP3(PCH101)<sup>+</sup> гейт по CD3<sup>-</sup>-Т-клеткам, *d* – FOXP3(150D/E4)<sup>+</sup> гейт по CD3<sup>-</sup>-Т-клеткам; *e–g* – Трег, экспрессирующие различные варианты молекулы FOXP3: *e* – CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-Т-клетки среди лимфоцитов, *f* – CD25<sup>+</sup>FOXP3(PCH101)<sup>+</sup> – все Трег среди CD4<sup>+</sup>-Т-клеток, *g* – FOXP3(150D/E4)<sup>+</sup> – FOXP3-FL Трег среди всех Трег. Сплошные стрелки показывают очередность гейтирования, прерывистые стрелки — соответствие выставленных гейтов для CD3<sup>-</sup>-Т-клеток и CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-Т-клеток

**Fig. 2.** The algorithm of regulatory T cells gating by flow cytometry in PBMCs (peripheral blood mononuclear cells) of healthy donor [11]: *a* – lymphocytes among peripheral blood MNPCs; *b–d* – establishing FOXP3<sup>+</sup> gate using CD3<sup>-</sup> cells known not to express FOXP3: *b* – CD3<sup>-</sup> cells among lymphocytes, *c* – establishing FOXP3(PCH101)<sup>+</sup> gate using CD3<sup>-</sup> cells, *d* – establishing FOXP3(150D/E4)<sup>+</sup> gate using CD3<sup>-</sup> cells; *e–g* – detection of Treg: *e* – CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-T-cells among lymphocytes; *f* – CD25<sup>+</sup>FOXP3(PCH101)<sup>+</sup> – Treg among CD4<sup>+</sup> T cells, *g* – CD25<sup>+</sup>FOXP3(150D/E4)<sup>+</sup> – FOXP3-FL Treg among Treg. The solid arrows show the gating algorithm. The dashed bidirectional arrows show the alignment of the established gates for CD3<sup>-</sup> and CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> cells

**Таблица 1.** Абсолютное содержание клеточных популяций (×10<sup>9</sup> клеток/л) и доля Трег среди Т-хелперов (%) периферической крови пациентов с АР, ММ и здоровых лиц

**Table 1.** The count of cell populations (×10<sup>9</sup> cells/l) and Treg percentage in peripheral blood T helper pool (%) in AR and MM patients and healthy controls

Группа Patients	Лейкоциты Leukocytes	Лимфоциты Lymphocytes	CD4 <sup>+</sup> -Т-клетки CD4 <sup>+</sup> -T cells	Доля Трег среди CD4 <sup>+</sup> -Т-клеток Treg percentage in CD4 <sup>+</sup> -T cells
АР / AR	6,3 (5,4-7,3)	2,1 (1,7-2,5)	0,9 (0,6-1,1)	2,4 (1,8-3,1)*
ММ / MM	6,7 (5,1-8,0)	2,0 (1,4-2,7)	0,7 (0,5-1,1)	6,5 (5,2-9,6)*
Контрольная / Controls	5,8 (5,4-7,5)	1,9 (1,5-2,5)	0,8 (0,6-1,0)	3,9 (3,1-4,3)

\* *p* < 0,001 при сравнении с показателями контрольной группы.

\* *p* < 0,01 as compared with controls.

жено их достоверное увеличение в 1,7 раза по сравнению с группой контроля: 6,5% против 3,9% у здоровых доноров (*p* = 0,000001) (см. табл. 1).

На следующем этапе нами была оценена экспрессия изоформ FOXP3 (FOXP3-FL и FOXP3Δ2) CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитами. Как оказалось, снижение относительного количества Трег при АР было обусловлено уменьшением численности Трег, которые экспрессируют только изоформу FOXP3 с делецией продукта экзона 2 (FOXP3Δ2 Трег). Этот показатель был в 1,4 раза ниже, чем в контрольной группе (*p* = 0,004). В то же время абсолютное содержание Трег, экспрессирующих полномасштабную молекулу FOXP3 (FOXP3-FL), при АР было статистически значимо выше, чем у здоровых лиц (*p* = 0,002) (табл. 2). Следовательно, для АР характерно уменьшение содержания Трег в периферической крови за счет FOXP3Δ2 Трег.

У пациентов с первичной ММ наблюдалась обратная картина: статистически достоверное увеличение

**Таблица 2.** Абсолютное содержание Трег (×10<sup>6</sup> клеток/л) и изоформ FOXP3 в крови пациентов с АР, ММ и здоровых лиц

**Table 2.** Treg count (×10<sup>6</sup> cells/l) and FOXP3 isoforms in the blood of AR and MM patients and healthy controls

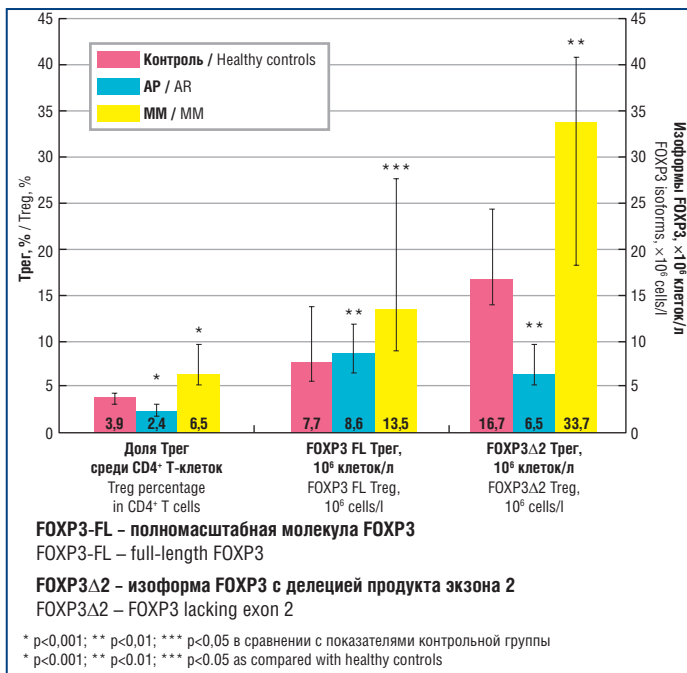
Группа Patients	Трег Treg	FOXP3-FL Трег FOXP3-FL Treg	FOXP3Δ2 Трег FOXP3Δ2 Treg
АР / AR	20,8 (15,4-31,2)	8,6 (6,5-11,8)*	11,7 (9,5-17,6)*
ММ / MM	50,9 (34,7-85,0)*	13,5 (8,9-27,6)**	33,7 (18,2-40,8)*
Контрольная Controls	25,6 (21,3-39,5)	7,7 (5,6-13,7)	16,7 (13,9-24,30)

\* *p* < 0,01; \*\* *p* < 0,05.

абсолютного содержания Трег в сравнении со здоровыми лицами за счет клеток, экспрессирующих оба варианта молекулы FOXP3: CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>FL-FOXP3<sup>+</sup>-клеток — в 1,8 раза,

CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>FOXP3Δ2<sup>+</sup>-клеток — в 2 раза (см. табл. 2). Следовательно, при ММ было выявлено повышение как абсолютного, так и относительного содержания в периферической крови Трег (p=0,002). Таким образом, нами было показано, что для ММ характерно повышение Трег за счет их обеих изоформ: FOXP3Δ2 Трег и FOXP3-FL Трег, наибольший вклад в увеличение Трег вносят клетки, которые экспрессируют короткую изоформу FOXP3 — FOXP3Δ2.

На рисунке 3 представлены изменения содержания Трег и их изоформ в группах АР, ММ и у здоровых лиц.



**Рис. 3.** Содержание Трег и экспрессия изоформ FOXP3 у пациентов с АР, ММ и в контрольной группе

**Fig. 3.** Treg percentage and expression of FOXP3 isoforms in AR and MM patients and healthy controls

Итак, в нашем исследовании показана важность экспрессии изоформ молекулы FOXP3 CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитами в патогенезе АР и ММ. Выявлено, что пациенты с АР характеризуются снижением в периферической крови доли Трег за счет FOXP3Δ2 Трег, что, по-видимому, обуславливает снижение их супрессорной функциональной активности. У первичных пациентов с ММ наблюдается обратная картина: увеличение процента и абсолютного содержания Трег, экспрессирующих как полную, так и короткую изоформы FOXP3, причем основной вклад в это увеличение вносят клетки, экспрессирующие изоформу FOXP3Δ2, т. е. при ММ отмечается активация Трег.

Гипотезу о молекуле FOXP3Δ2 как функционально более активной в качестве супрессорного фактора подтверждают также ранее проведенные нами и другими авторами работы по исследованию экспрессии изоформ молекул FOXP3 при дифференцировке тимоцитов [12] и при различных заболеваниях человека [11, 13]. В данных исследованиях уровень экспрессии вариантов молекулы FOXP3 определяли аналогичным образом методом лазерной проточной цитометрии с использованием МАТ, распознающих участки FOXP3, кодируемые экзоном 1 или 2. Так, в нашей предыдущей работе мы установили, что доля тимоцитов в тимусе, экспрессирующих пол-

ную молекулу FOXP3, снижалась с 65% на стадии двойных положительных CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>-timoцитов до 33% на стадии более зрелых одинарно положительных CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>-timoцитов [12], т. е. при функциональном созревании Трег в тимусе происходило накопление их FOXP3Δ2 вариантов.

При исследовании миелодиспластического синдрома (МДС) в предыдущем исследовании нами было выявлено, что для всех пациентов с МДС характерно снижение доли и количества Трег в периферической крови в основном за счет FOXP3Δ2 Трег аналогично снижению при АР [11]. При исследовании мезентериальных лимфатических узлов у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона) было выявлено, что при общем увеличении содержания Трег все они экспрессировали обе исследованные авторами изоформы молекулы FOXP3 или, по принятой в настоящей статье терминологии, у больных отсутствовали FOXP3Δ2 Трег [13]. Причем изначально авторы предполагали, что при хронических воспалительных заболеваниях кишечника возможно накопление FOXP3Δ2 Трег ввиду их неспособности связывать RORγt (Th17-поляризация иммунного ответа). Однако, как оказалось, способность молекулы FOXP3Δ2 накапливаться в ядре играет более важную роль при супрессии иммунного ответа, чем неспособность ограничивать экспрессию провоспалительного интерлейкина 17.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках проведенной работы мы показали, что экспрессия изоформ молекулы FOXP3 CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитами важна в развитии некоторых заболеваний человека. В частности, обнаружено, что при АР — классическом аллергическом заболевании — снижено количество и, по-видимому, функциональная активность Трег (за счет FOXP3Δ2 Трег). В то же время при ММ, представляющей лимфопролиферативные заболевания, напротив, мы обнаружили накопление Трег, и в частности FOXP3Δ2 Трег, доля которых статистически значимо превышала уровень в контрольной группе, что также указывает на важную патогенетическую роль этого варианта FOXP3 при ММ.

## Литература/References

- Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T. et al. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*. 2008;133(5):775–787. DOI: 10.1016/j.cell.2008.05.009.
- Bennett C.L., Christie J., Ramsdell F. et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat. Genet.* 2001;27(1):20–21. DOI: 10.1038/83713.
- Allan S.E., Passerini L., Bacchetta R. et al. The role of 2 FOXP3 isoforms in the generation of human CD4<sup>+</sup> Tregs. *J. Clin. Invest.* 2005;115(11):3276–3284. DOI: 10.1172/JCI24685.
- Kaur G., Goodall J.C., Jarvis L.B., Gaston J.S.H. Characterisation of Foxp3 splice variants in human CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells — Identification of Foxp3delta7 in human regulatory T cells. *Molecular Immunology*. 2010;48(1–3):321–332. DOI: 10.1016/j.molimm.2010.07.008.
- Mailier R.K.W., Falk K., Rotzschke O. Absence of leucine zipper in the natural FOXP3D2D7 isoform does not affect dimerization but abrogates suppressive capacity. *PLoS ONE*. 2009;4(7):e6104. DOI: 10.1371/journal.pone.0006104.
- Du J., Huang C., Zhou B., Ziegler S.F. Isoform-Specific Inhibition of RORα-Mediated Transcriptional Activation by Human FOXP3. *J. Immunol.* 2008;180(7):4785–4792. DOI: 10.4049/jimmunol.180.7.4785.
- Ichiyama K., Yoshida H., Wakabayashi Y. et al. Foxp3 inhibits RORγt-mediated IL-17A mRNA transcription through direct interaction with RORγt. *J. Biol. Chem.* 2008;283(25):17003–17008. DOI: 10.1074/jbc.M801286200.
- Magg T., Mannert J., Ellwart J.W. et al. Subcellular localization of FOXP3 in human regulatory and nonregulatory T cells. *Eur J Immunol.* 2012;42(6):1627–1638. DOI: 10.1002/eji.201141838.

9. Zheng Y., Josefowicz S.Z., Kas A. et al. Genome-wide analysis of Foxp3 target genes in developing and mature regulatory T cells. *Nature*. 2007;445(7130):936–940. DOI: 10.1038/nature05563.

10. Durie B.G., Harousseau J.L., Miguel J.S. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467–1473. DOI: 10.1038/sj.leu.2404284.

11. Дудина Г.А., Донецкова А.Д., Литвина М.М., Митин А.Н. Анализ экспрессии изоформ молекулы FOXP3 регуляторными Т-клетками периферической крови при миелодиспластическом синдроме. *Иммунология*. 2018;39(2–3):123–128. [Dudina G.A., Donetskova A.D., Litvina M.M., Mitin A.N. Analysis of FOXP3 isoforms

expression by regulatory T cells from peripheral blood in myelodysplastic syndromes. *Immunologiya*. 2018;39(2–3):123–128 (in Russ.).

12. Митин А.Н., Литвина М.М., Шарова Н.И. и др. Экспрессия фактора FOXP3 и соотношение его изоформ в Т-клетках на разных стадиях дифференцировки. *Иммунология*. 2012;33(4):172–176. [Mitin A.N., Litvina M.M., Sharova N.I. et al. FOXP3 expression and its isoform ratio during T cells differentiation. *Immunologiya*. 2012;33(4):172–176 (in Russ.).]

13. Lord J.D., Valliant-Saunders K., Hahn H. et al. Paradoxically increased FOXP3<sup>+</sup> T cells in IBD do not preferentially express the isoform of FOXP3 lacking exon 2. *Dis. Sci.* 2012;57(11):2846–2855. DOI: 10.1007/s10620-012-2292-3.

#### Сведения об авторах:

<sup>1,2</sup>Донецкова Альмира Дмитриевна — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории дифференцировки лимфоцитов, профессор кафедры иммунологии, ORCID ID 0000-0003-2465-2444;

<sup>1</sup>Литвина Марина Михайловна — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории дифференцировки лимфоцитов, ORCID ID 0000-0003-3766-9843;

<sup>1</sup>Смирнов Дмитрий Сергеевич — научный сотрудник отделения бронхиальной астмы, ORCID ID 0000-0002-4785-7074;

<sup>1</sup>Курбачева Оксана Михайловна — д.м.н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы, ORCID ID 0000-0003-3250-0694;

<sup>3</sup>Митина Татьяна Алексеевна — д.м.н., руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии, ORCID ID 0000-0001-7493-0030;

<sup>3</sup>Белουσوف Кирилл Александрович — научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммунотерапии, ORCID ID 0000-0001-9028-7671;

<sup>1</sup>Митин Александр Николаевич — к.м.н., заведующий лабораторией дифференцировки лимфоцитов, ORCID ID 0000-0003-1333-0757.

<sup>1</sup>ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

<sup>3</sup>ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.

**Контактная информация:** Донецкова Альмира Дмитриевна, e-mail: [almira\\_donetskova@yahoo.com](mailto:almira_donetskova@yahoo.com). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 03.02.2020.**

#### About the authors:

<sup>1,2</sup>Al'mira D. Donetskova — MD, PhD, Leading Researcher of the Laboratory of Lymphocyte Differentiation, Professor of the Department of Immunology, ORCID ID 0000-0003-2465-2444;

<sup>1</sup>Marina M. Litvina — PhD (biology), Senior Researcher of the Laboratory of Lymphocyte Differentiation, ORCID ID 0000-0003-3766-9843;

<sup>1</sup>Dmitriy S. Smirnov — MD, Researcher of the Department of Asthma, ORCID ID 0000-0002-4785-7074;

<sup>1</sup>Oksana M. Kurbacheva — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Asthma, ORCID ID 0000-0003-3250-0694;

<sup>3</sup>Tat'yana A. Mitina — MD, PhD, Head of the Department of Clinical Hematology and Immunotherapy, ORCID ID 0000-0001-7493-0030;

<sup>3</sup>Kirill A. Belousov — MD, Researcher of the Department of Clinical Hematology and Immunotherapy, ORCID ID 0000-0001-9028-7671;

<sup>1</sup>Aleksandr N. Mitin — MD, PhD, Head of the Laboratory of Lymphocyte Differentiation, ORCID ID 0000-0003-1333-0757.

<sup>1</sup>NRC Institute of Immunology. 24, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation.

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.

<sup>3</sup>M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute. 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation.

**Contact information:** Al'mira D. Donetskova, e-mail: [almira\\_donetskova@yahoo.com](mailto:almira_donetskova@yahoo.com). **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 03.02.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-10-14

# Полиморфизм генов, спонтанная и индуцированная продукция клетками периферической крови интерлейкина 4 и интерферона гамма при бронхиальной астме у детей

Е.В. Просекова, М.С. Долгополов, В.А. Сабыныч

ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** характеристика полиморфизмов генов цитокинов — интерлейкина IL-4 (C-589T) и интерферона IFN $\gamma$  (874 A/T), спонтанной и индуцированной продукции клетками периферической крови цитокинов IL-4, IFN $\gamma$  у детей с бронхиальной астмой (БА).

**Материал и методы:** в проспективное открытое исследование включены 60 детей в возрасте от 3 до 11 лет: 35 (58,33%) мальчиков и 25 (41,67%) девочек с верифицированным диагнозом БА в межприступный период и 100 сопоставимых по полу и возрасту здоровых сверстников. Определяли содержание в плазме и спонтанную и индуцированную продукцию клетками периферической крови IFN $\gamma$ , IL-4, а также частоту встречаемости полиморфизма генов IFN $\gamma$  (874A/T), IL-4 (C-589T). Материалом для исследования служила цельная кровь. Исследовали спонтанную и митоген-индуцированную продукцию IFN $\gamma$  и IL-4 клетками цельной крови. Проводилось выделение геномной ДНК с дальнейшей оценкой генотипа IL-4 C-590T и генотипа IFN $\gamma$  874TT полимеразной цепной реакцией.

**Результаты исследования:** в группе детей с БА у преобладающего большинства (75%) выявлены генотипы IFN $\gamma$  (874 A/A) и IL-4 (C-590T), а также низкие показатели спонтанной продукции IFN $\gamma$  вне зависимости от генетических вариантов. У детей с БА активация индуцированной митогеном продукции IFN $\gamma$  ассоциировалась с гетерозиготным носительством AT, в группе гомозиготного носительства AA не зафиксировано адекватной индукции продукции цитокина. У здоровых детей не обнаружено достоверных различий содержания IFN $\gamma$  в плазме, спонтанной и индуцированной продукции в зависимости от генетических вариантов изучаемых полиморфизмов. У детей с БА высокие показатели спонтанной и индуцированной продукции IL-4 клетками периферической крови ассоциировались с гомозиготным носительством TT и гетерозиготным носительством CT.

**Заключение:** при анализе генетической вариации гена IFN $\gamma$  протективный эффект выявлен при гаплотипе TT и гетерозиготном варианте AT в отношении риска развития БА. Установлена связь между вариантами генотипов и синтеза цитокинов. Выявленные различия полиморфизма генов цитокинов при БА вносят вклад в изучение молекулярно-генетических основ формирования БА и могут быть использованы для персонализации терапии.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, интерферон гамма, интерлейкин 4, спонтанная и индуцированная продукция цитокинов, бронхиальная астма, дети.

**Для цитирования:** Просекова Е.В., Долгополов М.С., Сабыныч В.А. Полиморфизм генов, спонтанная и индуцированная продукция клетками периферической крови интерлейкина 4 и интерферона гамма при бронхиальной астме у детей. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(1):10–14. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-10-14.

## Gene polymorphism, spontaneous and induced production of interleukin 4 and interferon gamma by peripheral blood cells in children with asthma

E.V. Prosekova, M.S. Dolgoplov, V.A. Sabynych

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to characterize interleukin 4 (IL-4) and interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) gene polymorphisms (C-589T and 874 A/T, respectively) and spontaneous and induced production of IL-4 and IFN- $\gamma$  by peripheral blood cells in children with asthma.

**Patients and Methods:** 60 children aged 3–11 years (35 boys (58.33%) and 25 girls (41.67%)) with verified asthma between attacks and 100 sex- and age-matched healthy children were enrolled in this prospective open-label study. Plasma levels of IFN $\gamma$  and IL-4 and their spontaneous and mitogen-induced production by peripheral blood cells were measured, and IL-4 (874A/T) and IFN- $\gamma$  (C-589T) gene polymorphisms were studied. Whole blood was tested. Genome DNA was isolated, C-590T and 874TT variants were characterized by polymerase chain reaction (PCR).

**Results:** in most children with asthma, 874 A/A (IFN- $\gamma$ ) and C-590T (IL-4) genotypes were identified (75%). Spontaneous production of IFN- $\gamma$  was low irrespective of genetic variant. Activation of mitogen-induced IFN- $\gamma$  production was associated with heterozygotic AT variant while no adequate mitogen-induced IFN- $\gamma$  production was associated with homozygotic AA variant. Neither significant differences in plasma levels of IFN- $\gamma$  nor its spontaneous and induced production depending on genetic variants of polymorphisms were revealed. In children with

*asthma, high levels of spontaneous and induced production of IL-4 by peripheral blood cells were associated with homozygotic TT variant and heterozygotic CT variant.*

**Conclusion:** *analysis of genetic variation of IFN- $\gamma$  gene has demonstrated that TT haplotype and heterozygotic AT variant are characterized by protective effect in terms of asthma risk. Associations between genotype variants and cytokine synthesis were described. Differences in cytokine gene polymorphism in asthma contribute to unraveling molecular genetic basis of asthma. These knowledges may be used to design more personalized treatment regimens.*

**Keywords:** *gene polymorphism, interferon gamma, interleukin-4, spontaneous and induced production of cytokines, asthma, children.*

**For citation:** *Prosekova E.V., Dolgopolov M.S., Sabynych V.A. Gene polymorphism, spontaneous and induced production of interleukin 4 and interferon gamma by peripheral blood cells in children with asthma. Russian Medical Review. 2020;4(1):10–14. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-10-14.*

## ВВЕДЕНИЕ

Аллергические заболевания органов дыхания входят в группу широко распространенных социально значимых мультифакториальных заболеваний [1–3].

Бронхиальная астма (БА) — хроническое гетерогенное заболевание, в развитии которого важную роль играют иммунологические механизмы [4, 5]. В процессе формирования иммунного ответа при аллергических заболеваниях участвуют основные и вспомогательные иммунокомпетентные клетки, различающиеся по антигенам главного комплекса гистосовместимости и продуцируемым цитокинам [6–9].

Мутации в генах цитокинов, дефекты продукции, рецепции и чрезмерная продукция отдельных цитокинов составляют значительную часть иммуноопосредованных механизмов развития и прогрессирования патологических процессов при аллергических заболеваниях [10].

Профиль продуцируемых цитокинов модулирует определенный тип клеточной кооперации, формирует вторичные эффекты Т-клеточной активации. Субпопуляции Т-хелперов (Th) определяют направленность, специфичность и эффекторные механизмы иммунного ответа. Индукция выработки цитокинов антигеном и локальная концентрация метаболитов в лимфоидной ткани определяют дифференцировку Т-хелперов по пути Th1, Th2, Th9, Th17. Согласно современным представлениям нарушения иммунного гомеостаза с дисбалансом в соотношении Th1/Th2 лимфоцитов определяют тип иммунного реагирования и являются основой формирования аллергического воспаления при БА [11, 12].

В патогенезе БА значима роль баланса цитокинов — интерферона гамма (IFN $\gamma$ ) и интерлейкина IL-4, определяющих поляризацию иммунного ответа и профиль Th1 и Th2. IFN $\gamma$  продуцируется активированными Th1, Т-цитотоксическими и натуральными киллерами (Natural killer cells — NK-клетки). IFN $\gamma$  участвует в клеточном иммунном ответе, стимулирует активность Т- и В-лимфоцитов, дифференцировку Th0 в Th1, моноцитов/макрофагов, нейтрофилов и NK-клеток, усиливает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости МНС I (Major Histocompatibility Complex) и МНС II. В аспекте БА наиболее актуальна способность IFN $\gamma$  вызывать дифференцировку наивных CD4<sup>+</sup> клеток в Th1 и ингибировать пролиферацию Th2. IFN $\gamma$  является отрицательным сигналом для Th2 и надежным маркером субпопуляции Th1 [13, 14].

В исследованиях Н.И. Баранова и соавт. (2014) установлена важная роль генетических полиморфизмов IL-4, IL-10 и IL-17 в патогенезе аллергических заболеваний, отмечена ассоциация полиморфизма генов данных цитокинов с количественным отклонением цитокинов и формированием той или иной формы аллергического заболевания [15].

В литературе представлены данные о выявлении функционального полиморфизма генов цитокинов, связанного с заменами единичных нуклеотидов, вызывающих количественные изменения функционирования соответствующих генов, в отличие от мутаций, полностью выключающих функции кодируемых ими белков [16–20]. Обладая значительной вариабельностью, цитокины характеризуются наличием однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с изменением синтеза биохимических продуктов у больных с различными аллергическими заболеваниями [21–23].

**Цель исследования:** характеристика полиморфизмов генов цитокинов — IL-4 (С-589Т) и IFN $\gamma$  (874 А/Т), а также спонтанной и индуцированной продукции клетками периферической крови цитокинов IL-4, IFN $\gamma$  у детей с БА.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 60 детей (в возрасте 3–11 лет) с верифицированным диагнозом БА средней степени тяжести в межприступный период, находящихся на диспансерном наблюдении в городском аллерго-респираторном центре, и 100 сопоставимых по полу и возрасту здоровых сверстников, наблюдавшихся в центре здоровья КГБУЗ «ВКДЦ». Верификация БА проводилась в соответствии с рекомендациями международного согласительного документа PRACTALL (The European Pediatric Asthma Group Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report — Диагностика и лечение астмы в детском возрасте: консенсусный доклад PRACTALL. European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy — Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии) по данным наследственного анамнеза, анамнеза заболевания, аллергологического обследования (скарификационные пробы, определение общего и специфического иммуноглобулина IgE к бытовым, эпидермальным, пыльцевым аллергенам в сыворотке крови). Комплексное клинико-лабораторное обследование и наблюдение проведено на кафедре клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии и в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.

Материалом исследования являлась венозная кровь. Геномную ДНК выделяли при помощи коммерческого набора для выделения ДНК High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche, Швейцария) с дальнейшей оценкой генотипа IL-4 С-590Т и генотипа IFN $\gamma$  874ТТ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР; использовали наборы «Гено Технология», Россия). Оценку результатов аллель-специфической ПЦР проводили при помощи горизонтального гелеэлектрофореза в 2% агарозном геле («Литех», Россия).

**Таблица 1.** Показатели частоты встречаемости генотипов полиморфизма IFN $\gamma$  (874 A/T) и IL-4 (C-590T) у здоровых детей и детей с БА**Table 1.** The rate of IFN $\gamma$  (874 A/T) and IL-4 (C-590T) gene polymorphism in healthy children and age-matched children with asthma

Показатель Parameter	Генотип Genotype	Частота встречаемости, n (%) / Rate, n (%)		$\chi^2$	ОШ (95% ДИ) Odds ratio (95% CI)
		Здоровые дети / Healthy (n=100)	Дети с БА / Asthma (n=60)		
IFN $\gamma$ (874 A/T)	ТТ	40 (40%)	7 (11,7%)	9,640 p=0,002	0,198 (0,068–0,580) p=0,548
	АТ	50 (50%)	8 (13,3%)	14,134 p<0,001	0,154 (0,055–0,432) p=0,527
	АА	10 (10%)	45 (75%)	33,951 p<0,001	27 (7,153–101,911) p=0,678
IL-4 (C-590T)	СС	80 (80%)	4 (6,7%)	20 p<0,001	0,082 (0,024–0,283) p=0,634
	ТС	19 (19%)	38 (63,3%)	17,457 p<0,001	8,636 (2,891–25,8) p=0,558
	ТТ	1 (1%)	18 (30%)	8,540 p=0,004	12,429 (1,571–98,353) p=1,055

Полученную в ходе электрофореза картину анализировали с использованием системы детекции VersaDoc Imaging System («Bio-Rad», США). Для анализа вариантов полиморфизма 874 A/T гена IFN $\gamma$  использовали метод ПЦР в реальном времени по технологии TaqMan. Продукцию IFN $\gamma$  и IL-4 клетками цельной крови исследовали с применением тест-системы «ЦИТОКИН-СТИМУЛ-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием прикладных программ «Статистика-10» (StatSoft, США). При сравнении двух выборочных средних в пределах одной выборки использовали критерий Вилкоксона, при сравнении групп между собой — критерий Манна — Уитни. Показатели представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q25; Q75). Для обработки цифровых данных использовали методы сравнения несвязанных групп по качественным признакам, оценку соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди — Вайнберга и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей в двух субпопуляциях использовали критерий хи-квадрат. Силу ассоциаций оценивали в значениях отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты распределения показателей частоты встречаемости генотипов полиморфизма IFN $\gamma$  (874 A/T) и IL-4 (C-590T) у здоровых детей и детей с БА представлены в таблице 1. Концентрации цитокинов сыворотки крови с различными генотипами IFN $\gamma$  (874 A/T) и IL-4 (C-590T) в группе здоровых детей и детей с БА указаны в таблице 2.

Сравнительное исследование частот генотипов IFN $\gamma$  (874 A/T) показало, что генотип IFN $\gamma$  (874 ТТ) статистически реже встречался у больных БА, чем у здоровых детей (ОШ=0,198; 95% ДИ 0,068–0,580). При анализе спонтанной и индуцированной митогеном продукции IFN $\gamma$  с генотипом ТТ различия уровней продукции оказались статистически незначимыми. Кроме того, гетерозиготное носительство в группе контроля АТ полиморфизма (874 АТ) гена IFN $\gamma$  было также достоверно выше, чем в группе детей с БА (ОШ=0,154; 95% ДИ 0,055–0,432). Отмечено достоверное снижение уровня спонтанной продукции при увеличении индуцированной митогеном продукции IFN $\gamma$ . В исследуемых группах с генотипом IFN $\gamma$  (874 АА) получено достоверное повышение данного полиморфизма у пациентов с БА по сравнению с контролем.

**Таблица 2.** Концентрация цитокинов в сыворотке крови с различными генотипами IFN $\gamma$  (874 A/T) и IL-4 (C-590T) у здоровых детей и детей с БА (Me (LQ-HQ) в пг/мл)**Table 2.** Serum cytokine concentrations with various IFN- $\gamma$  (874 A/T) and IL-4 (C-590T) genotypes in healthy children and children with asthma (Me (LQ-HQ), pg/ml)

Показатель Parameter	Генотип Genotype	Показатели спонтанной продукции цитокинов Spontaneous cytokine production			Показатели индуцированной продукции цитокинов Induced cytokine production		p
		Здоровые дети / Healthy (n=100)	Дети с БА / Asthma (n=60)	p	Здоровые дети / Healthy (n=100)	Дети с БА / Asthma (n=60)	
IFN $\gamma$ (874 A/T)	ТТ	9,05 (8,2–13,15)	8,83 (5,55–8,65)	1,021	10,11 (9,72–12,35)	11,94 (8,91–17,83)	1,232
	АТ	10,82 (9,72–11,95)	5,15 (3,82–8,17)	0,018	13,41 (12,94–13,72)	16,45 (8,37–18,22)	0,221
	АА	13,21 (10,41–15,05)	4,11 (3,91–8,22)	0,001	13,34 (12,33–16,45)	5,11 (4,31–16,45)	0,004
IL-4 (C-590T)	СС	1,51 (1,62–2,21)	1,81 (1,42–1,52)	0,055	8,82 (8,72–9,21)	8,35 (8,22–9,11)	0,06
	ТС	1,93 (1,72–2,03)	4,15 (1,55–4,84)	0,017	2,13 (2,03–2,21)	11,91 (8,92–12,94)	0,002
	ТТ	1,41 (1,12–2,03)	4,82 (1,51–5,33)	0,006	2,21 (2,02–2,67)	12,12 (9,55–12,94)	0,008

ной группой (ОШ=0,198; 95% ДИ 0,068–0,580), а также выявлено статистически значимое различие в уровнях спонтанной и индуцированной продукции с четкой тенденцией к снижению уровня IFN $\gamma$  у больных БА.

Характеристика распределения вариаций генотипов в группе здоровых детей безотягощенной аллергической наследственности в структуре генотипов IL-4 такова: гомозиготный СС встречался статистически чаще у здоровых детей (ОШ=0,082; 95% ДИ 0,024–0,283), оценка спонтанной и индуцированной митогеном продукции IL-4 с генотипом СС не выявила статистически значимого различия в уровнях продукции. При анализе варианта ТС полиморфизма IL-4 (С-590Т) установлено наиболее выраженное в наблюдаемых группах повышение частоты встречаемости у детей с БА (ОШ=8,636; 95% ДИ 2,891–25,8); гомозиготный вариант ТТ полиморфизма IL-4 (С-590Т) также преобладал у детей с БА (ОШ=12,429; 95% ДИ 1,571–98,353). У детей с БА и генотипами ТС и ТТ выявлено определенное статистически значимое увеличение показателей уровня спонтанной и индуцированной митогеном продукции IL-4.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе генетической вариации гена IFN $\gamma$  протективный эффект выявлен при гаплотипе ТТ и гетерозиготном варианте АТ в отношении риска развития БА. Установлена связь между вариантом генотипа и вариантом синтеза цитокинов.

В результате проведенного исследования установлено значительное преобладание гетерозиготного варианта гена IL-4 в группе здоровых детей и группе детей с БА, гаплотип СС превалирует у здоровых детей. Установленные различия полиморфизма генов цитокинов при БА вносят вклад в изучение молекулярно-генетических основ формирования БА и могут быть использованы для персонализации терапии.

## Литература

1. Сепиашвили Р.И. Физиология иммунной системы. М.: Медицина. Здоровье; 2019.
2. Козлов В.А. Иммунная парадигма и иммуносупрессорная доминанта в патогенезе основных заболеваний современного человека. Бюллетень сибирской медицины. 2019;18(1):7–17. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-1-7-17.
3. Тепле Н.А., Малахов А.Б., Колосова Н.Г. Современные подходы к диагностике и лечению бронхиальной астмы у детей (по материалам последних версий отечественных и международных рекомендаций). PMЖ. 2015;22:1307–1309.
4. Лещенко И.В., Эсаулова Н.А. Бронхиальная астма: современные вопросы базисной терапии (в помощь практическому врачу). PMЖ. 2015;18:1074–1079.
5. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of asthma. Nature Immunology. 2015;16(1):45–56. DOI: 10.1038/ni.3049.
6. Курбачева О.М., Жестков А.В., Нагаткин Д.А. и др. Современный взгляд на иммунопатогенез бронхиальной астмы. Российский аллергологический журнал. 2016;2:10–14.
7. Княжеская Н.П. Диагностика и лечение фенотипа бронхиальной астмы с повышенным метаболизмом лейкотриенов. Врач. 2013;(3):82–86.
8. Akdis C.A. The underlying mechanisms in allergy. EAACI Global Atlas of Allergy. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Switzerland. 2014;39–42.
9. Fitzpatrick A.M., Baena-Cagnani C.E., Bacharier L.B. Severe Asthma in Childhood: Recent Advances in Phenotyping and Pathogenesis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012;12(2):193–201. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32835090ac.
10. Брагина Е.Ю., Фрейдin М.Б., Бабушкина Н.П. и др. Анализ генов цитокиновой сети в развитии «обратной» коморбидности для бронхиальной астмы и туберкулеза. Медицинская генетика. 2017;16(1):20–24.
11. Willem van de V., Mübeccel A. Mechanisms of immune regulation in allergy. Global Atlas of allergy. 2014; 90–91. DOI: 10.1111/imr.12555.
12. Akdis C.A., Agache I. Global Atlas of Asthma. Zurich: EAACI European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Switzerland; 2013.
13. Poulsen L.K. Cytokines in allergy. EAACI Global Atlas of Allergy. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Switzerland; 2014.

14. Wenzel S. Phenotypes and endotypes: Emerging concepts on asthma heterogeneity. EAACI Global atlas of Asthma. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Switzerland. 2013;16:34–36.
15. Баранова Н.И., Коженкова С.В., Ащина Л.А. Роль цитокинов в патогенезе хронической крапивницы. Цитокины и воспаление. 2014;13(1):11–15.
16. Громова А.Ю., Симбирцев А.С. Полиморфизм генов семейства интерлейкина-1 человека. Цитокины и воспаление. 2005;4(2):3–12.
17. Смольникова М.В., Фрейдin М.Б., Смирнова С.В. Гены цитокинов как генетические маркеры atopической бронхиальной астмы с контролируемым и неконтролируемым течением. Медицинская иммунология. 2017;19(5):605–614. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-605-614.
18. Жалсанова И.Ж., Брагина Е.Ю., Фрейдin М.Б. и др. Исследование генетических факторов в развитии дистропных болезней на примере бронхиальной астмы и туберкулеза. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. 2018;27:36–47.
19. Смольникова М.В., Смирнова С.В., Тютина О.С. Полиморфизм генов цитокинов при atopической бронхиальной астме. Сибирское медицинское обозрение. 2013;2:3–8. DOI: 10.20333/25000136-2013-2-3-9.
20. Смольникова М.В., Смирнова С.В., Коноплева О.С. Цитокины и полиморфизм промоторных регионов генов (С-590Т IL-4, С-597А IL10) как маркеры неконтролируемого течения atopической бронхиальной астмы у детей. Сибирский научный медицинский журнал. 2015;35(3):4–8.
21. Костина Е.М., Мологиллов Б.А., Левашова О.А., Осипова М.В. Изучение полиморфизма генов цитокинов IL 4, IL 10, IL 17A и TNFA у больных с инфекционно зависимой бронхиальной астмой. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013;1:53–58.
22. Zhang S., Li Y., Liu Y. Interleukin-4-589C/T Polymorphism is Associated with Increased Pediatric Asthma Risk: a meta-analysis. Inflammation. 2015;38(3):1207–1212. DOI: 10.1007/s10753-014-0086-9.
23. Nie W., Meng L., Wang X., Xiu Q. Interferon-gamma +874A/T polymorphism is associated with asthma risk: a meta-analysis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2014;24(5):324–330. PMID: 25345302.

## References

1. Sepiashvili R.I. Physiology of the immune system. M.: Medicine. Health; 2019 (in Russ.).
2. Kozlov V.A. Immune paradigm and immunosuppressive dominance in the pathogenesis of major diseases of modern man. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2019;18(1):7–17 (in Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2019-1-7-17.
3. Geppel N.A., Malakhov A.B., Kolosova N.G. Modern approaches to the diagnosis and treatment of bronchial asthma in children (based on the latest versions of domestic and international recommendations). RMJ. 2015;22:1307–1309 (in Russ.).
4. Leshchenko I.V., Esaulova N.A. Bronchial asthma: current issues of basic therapy (to help a practitioner). RMJ. 2015;18:1074–1079 (in Russ.).
5. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of asthma. Nature Immunology. 2015;16(1):45–56. DOI: 10.1038/ni.3049.
6. Kurbatcheva O.M., Zhestkov A.V., Nagatkin D.A. et al. Modern view on the immunopathogenesis of bronchial asthma. Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal. 2016;2:10–14 (in Russ.).
7. Knyazheskaya N.P. Diagnosis and treatment of the phenotype of bronchial asthma with increased metabolism of leukotrienes. Vrach. 2013;(3):82–86 (in Russ.).
8. Akdis C.A. The underlying mechanisms in allergy. EAACI Global Atlas of Allergy. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Switzerland. 2014;39–42.
9. Fitzpatrick A.M., Baena-Cagnani C.E., Bacharier L.B. Severe Asthma in Childhood: Recent Advances in Phenotyping and Pathogenesis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012;12(2):193–201. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32835090ac.
10. Bragina E.Y., Freidin M.B., Babushkina N.P. et al. Analysis of cytokine network's genes in the development of «inverse» comorbidity between asthma and tuberculosis. Meditsinskaya genetika. 2017;16(1):20–24 (in Russ.).
11. Willem van de V., Mübeccel A. Mechanisms of immune regulation in allergy. Global Atlas of allergy. 2014;90–91. DOI: 10.1111/imr.12555.
12. Akdis C.A., Agache I. Global Atlas of Asthma. Zurich: EAACI European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Switzerland; 2013.
13. Poulsen L.K. Cytokines in allergy. EAACI Global Atlas of Allergy. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Switzerland; 2014.
14. Wenzel S. Phenotypes and endotypes: Emerging concepts on asthma heterogeneity. EAACI Global atlas of Asthma. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Switzerland. 2013;16:34–36.
15. Baranova N.I., Kozhenkova S.V., Ashchina L.A. Role of cytokines in pathogenesis of chronic urticaria. Tsitokiny i vospalenie. Tsitokiny i vospaleniye. 2014;13(1):11–15 (in Russ.).
16. Gromova A.Y., Simbirtsev A.S. Polymorphism of genes of the human interleukin-1 family. Tsitokiny i vospaleniye. 2005;4(2):3–12 (in Russ.).
17. Smolnikova M.V., Freidin M.B., Smirnova S.V. Cytokine genes as genetic markers of controlled and uncontrolled atopical bronchial asthma. Meditsinskaya immunologiya. 2017;19(5):605–614 (in Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-605-614.
18. Zhalsanova I.J., Bragin E.Y., Freidin M.B. et al. Study of genetic factors in the development of dystropic diseases using bronchial asthma and tuberculosis as an example. Molekulyarno-biologicheskiye tekhnologii v meditsinskoy praktike. 2018;27:36–47 (in Russ.).

19. Smolnikova M.V., Smirnova S.V., Tyutina O.S. Polymorphism of cytokine genes in atopic bronchial asthma. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye*. 2013;2:3–8 (in Russ.). DOI: 10.20333/25000136-2013-2-3-9.
20. Smolnikova M.V., Smirnova S.V., Konopleva O.S. Cytokines and genes polymorphism in the promoter regions (C-590T IL4 and C-597A IL10) as markers of uncontrolled atopic bronchial asthma in children. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2015;35(3):4–8 (in Russ.).
21. Kostina E.M., Molotilov B.A., Levashova O.A., Osipova M.V. The study of polymorphism of cytokine genes IL 4, IL 10, IL 17A and TNFA in patients with infectious dependent bronchial asthma. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2013;1:53–58 (in Russ.).
22. Zhang S., Li Y., Liu Y. Interleukin-4–589C/T Polymorphism is Associated with Increased Pediatric Asthma Risk: a meta-analysis. *Inflammation*. 2015;38(3):1207–1212. DOI: 10.1007/s10753-014-0086-9.
23. Nie W., Meng L., Wang X., Xiu Q. Interferon-gamma +874A/T polymorphism is associated with asthma risk: a meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(5):324–330. PMID: 25345302.

#### Сведения об авторах:

Просекова Елена Викторовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, ORCID iD 0000-0001-6632-9800;

Долгополов Максим Сергеевич — ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, ORCID iD 0000-0003-4657-6868;

Сабыныч Виталий Александрович — к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, ORCID iD 0000-0003-3874-6433.

ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. 690002, Россия, г. Владивосток, просп. Острякова, д. 2.

**Контактная информация:** Просекова Елена Викторовна, e-mail: pros.ev@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 21.02.2020.

#### About the authors:

Elena V. Prosekova — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, General, and Clinical Immunology, ORCID iD 0000-0001-6632-9800;

Maksim S. Dolgoplov — MD, Assistant of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, General, and Clinical Immunology, ORCID iD 0000-0003-4657-6868;

Vitalii A. Sabynych — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, General, and Clinical Immunology, ORCID iD 0000-0003-3874-6433.

Pacific State Medical University. 2, Ostryakov str., Vladivostok, 690002, Russian Federation.

**Contact information:** Elena V. Prosekova, e-mail: pros.ev@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 21.02.2020.



# Клиническая эффективность базисной противовоспалительной терапии аллергического ринита у детей

Р.М. Файзуллина<sup>1</sup>, З.А. Шангареева<sup>1</sup>, А.В. Санникова<sup>1</sup>, Ж.А. Валеева<sup>2</sup>, С.М. Попова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ РБ ГДКБ № 17, Уфа, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценка клинической эффективности базисной противовоспалительной терапии мометазона фууроатом (Нозефрин®) у детей с АР.

**Материал и методы:** в исследовании приняли участие 67 пациентов в возрасте от 4 до 17 лет (49,25% (n=33) мальчиков и 50,75% (n=34) девочек), наблюдавшихся в условиях дневного стационара ГБУЗ РБ ГДКБ № 17 Уфы с ноября по декабрь 2019 г. Был проведен анализ клиничко-anamnestических данных и анкет детей с персистирующим АР в периоде обострения, а также истории развития ребенка (форма 112/у) и сведений, полученных при устном опросе родителей (характер течения заболевания, тактика амбулаторного ведения пациента до обращения, особенности показателей лабораторных и инструментальных исследований). Всем детям было проведено общеклиническое, лабораторно-инструментальное обследование. На первом визите всем пациентам впервые был назначен назальный спрей мометазона фууроат (Нозефрин®) по одной дозе (50 мкг) в каждый носовой ход 1 р./сут. Для оценки эффективности терапии проведено анкетирование перед назначением препарата, а также к исходу 1-й и 4-й нед. лечения.

**Результаты исследования:** на фоне терапии уже к концу 1-й нед. лечения статистически значимо уменьшились основные симптомы АР (заложенность носа, ринорея, зуд, чиханье) ( $\chi^2=62,5676$ ,  $p=0,0005$ ). Улучшение качества жизни ( $\chi^2=35,2941$ ,  $p=0,0005$ ), уменьшение нарушений сна ( $\chi^2=48,8498$ ,  $p=0,0005$ ) и уменьшение потребности в деконгестантах ( $\chi^2=55,5036$ ,  $p=0,0005$ ) достигли уровня статистической значимости на фоне 4-недельной терапии данным препаратом.

**Заключение:** высокая клиническая эффективность и профиль безопасности позволяют широко применять мометазона фууроат (Нозефрин®) в качестве базисной противовоспалительной терапии АР у детей.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, дети, базисная терапия, противовоспалительная терапия, глюкокортикостероиды, эффективность, безопасность.

**Для цитирования:** Файзуллина Р.М., Шангареева З.А., Санникова А.В. и др. Клиническая эффективность базисной противовоспалительной терапии аллергического ринита у детей. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(1):15–18. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-15-18.

## Clinical efficacy of basic anti-inflammatory therapy for allergic rhinitis in children

R.M. Fayzullina<sup>1</sup>, Z.A. Shangareeva<sup>1</sup>, A.V. Sannikova<sup>1</sup>, Zh.A. Valeeva<sup>2</sup>, S.M. Popova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

<sup>2</sup>City Children's Clinical Hospital No. 17, Ufa, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to assess clinical efficacy of basic anti-inflammatory therapy with mometasone furoate (Nosefrin®) for allergic rhinitis (AR) in children.

**Patients and Methods:** 67 children aged 4–17 years (33 boys, 49.25% and 34 girls, 50.75%) who were followed-up in day care unit of the City Children's Clinical Hospital (Ufa) in November-December 2019 were enrolled in the study. Anamnesis, clinical data, results of the survey of children with the exacerbation of persistent AR, personal child health records (form 112/u), and results of parent surveys on disease course, outpatient management before referral, and laboratory and instrumental tests were analyzed. All children underwent general examination, laboratory and instrumental tests. During the first visit, all children were prescribed with one dose of mometasone furoate nasal spray/ Nosefrin® (50 µg in each nostril once a day). To assess treatment efficacy, the survey was performed at baseline and after 1 and 4 weeks of the treatment.

**Results:** as early as after 1 week of the treatment, main symptoms of AR (i.e., nasal congestion, rhinorrhea, itching, and sneezing) have significantly improved ( $\chi^2=62.5676$ ,  $p=0.0005$ ). After 4 weeks of the treatment, the quality of life ( $\chi^2=35.2941$ ,  $p=0.0005$ ) and sleep disorders ( $\chi^2=48.8498$ ,  $p=0.0005$ ) have significantly improved while the need for decongestants has significantly reduced ( $\chi^2=55.5036$ ,  $p=0.0005$ ).

**Conclusion:** considering good clinical efficacy and safety profile, mometasone furoate (Nosefrin®) can be recommended as basic therapy for AR in children.

**Keywords:** allergic rhinitis, children, basic therapy, anti-inflammatory treatment, glucocorticosteroids, efficacy, safety.

**For citation:** Fayzullina R.M., Shangareeva Z.A., Sannikova A.V. et al. Clinical efficacy of basic anti-inflammatory therapy for allergic rhinitis in children. Russian Medical Review. 2020;4(1):15–18. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-15-18.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Аллергический ринит (АР) занимает значительное место в структуре аллергических заболеваний. Согласно многочисленным эпидемиологическим исследованиям распространенность АР стремительно растет [1–7]. Снижение качества жизни за счет сложностей и ограничений, связанных с АР у детей, подростков и трудоспособного населения, в процессе обучения и трудовой деятельности обуславливает медико-социальное значение этого заболевания [1, 4].

Среди российских документов, посвященных данной проблеме, следует упомянуть научно-практическую программу РАДАР (2014, 2017, 2020), в которой представлен анализ современной литературы и согласительных документов по проблеме АР у детей [1]. Внедрение программы РАДАР в 2014 г. позволило избежать ошибок в диагностике и терапии АР у детей, значительно уменьшить число необоснованных оперативных вмешательств и существенно улучшить качество медицинской помощи детям с АР [1].

Рекомендованная программой РАДАР (2020) и международными согласительными документами фармакотерапия АР имеет четкий алгоритм действий в виде ступенчатой терапии [1–4, 6, 7]. Использование в лечении АР современных интраназальных глюкокортикостероидных средств (ИГКС) позволяет повысить эффективность и безопасность терапии, предупредить развитие осложнений и хронизацию заболевания. Примером такого ИГКС является мометазона фуруат.

В 2016 г. в Российской Федерации был выпущен и зарегистрирован первый отечественный глюкокортикостероид в форме назального спрея (АО «Вертекс»). В данный момент Нозефрин® — единственный отечественный спрей на основе мометазона фуруата, который обладает всеми его преимуществами: высокой противовоспалительной активностью, хорошей растворимостью в назальном секрете, минимальными системными и местными побочными действиями благодаря низкой биодоступности (в терапевтических дозах может применяться длительно, более полутора лет) [1, 2]. Назальный спрей на основе мометазона фуруата (Нозефрин®) имеет самые широкие показания к применению среди всех препаратов ИГКС, зарегистрированных на территории Российской Федерации [1, 2, 4]. Высокая клиническая эффективность, удобство и простота применения, высокий профиль безопасности, возможность назначения с двухлетнего возраста позволяют широко применять данный препарат в качестве базисной противовоспалительной терапии АР у детей.

**Цель работы:** оценка клинической эффективности базисной противовоспалительной терапии мометазона фуруата (Нозефрина®) у детей с АР.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 67 пациентов в возрасте от 4 до 17 лет, наблюдавшихся в условиях дневного стационара ГБУЗ РБ ГДКБ № 17 Уфы с ноября по декабрь 2019 г. Из них мальчики составили 49,25% (n=33), девочки — 50,75% (n=34), 22 ребенка (32,84%) были дошкольного возраста (4–6 лет) и 45 детей (67,16%) — школьного (7–17 лет).

Был проведен анализ клиничко-анамнестических данных и анкет детей с персистирующим АР в периоде обострения. Диагноз выставлялся в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по АР (2018) [6].

Был проведен анализ истории развития ребенка (форма 112/у) и сведений, полученных при устном опросе родителей (характер течения заболевания, тактика амбулаторного ведения пациента до настоящего обращения, особенности лабораторных и инструментальных показателей). Всем детям было проведено общеклиническое, лабораторно-инструментальное обследование с последующим анализом полученных данных.

В проведенном нами исследовании на первом визите всем пациентам с АР впервые был назначен назальный спрей мометазона фуруат (Нозефрин®) по одной дозе (50 мкг) в каждый носовой ход 1 р./сут. Для оценки эффективности базисной противовоспалительной терапии было проведено анкетирование перед назначением препарата, а также к исходу 1-й и 4-й нед. лечения. Заполнение анкеты проводилось при устном опросе законного представителя (детей до 14 лет) и/или самого пациента (детей старше 14 лет). Оценивалась динамика основных симптомов (заложенность носа, ринорея, зуд, чиханье), изменений качества жизни (дневная активность), влияния на сон и потребности в деконгестантах на фоне проводимой базисной противовоспалительной терапии.

### Анкета для пациента

- Наличие симптомов АР: заложенность носа, ринорея, зуд, чиханье:
  - сохраняются;
  - сохраняются частично;
  - отсутствуют.
- Влияние АР на качество жизни (на дневную активность: учебу, занятия в свободное время):
  - нет нарушений дневной активности;
  - имеется нарушение дневной активности.
- Влияние АР на сон:
  - нет нарушений сна;
  - имеется нарушение сна.
- Имеется ли потребность в деконгестантах (сосудосуживающих средствах):
  - да;
  - нет.

**Критерии включения** в исследование: 1) возраст детей старше 2 лет; 2) подтвержденный диагноз персистирующего АР, обострение; 3) отсутствие бронхиальной астмы; 4) согласие родителей на опрос, обследование и лечение ребенка.

**Критерии исключения:** 1) возраст пациента младше 2 лет и старше 18 лет; 2) отсутствие подтвержденного диагноза персистирующего АР; 3) отсутствие согласия родителей на опрос, обследование и лечение ребенка; 4) наличие бронхиальной астмы.

**Статистическая обработка** результатов выполнена с применением прикладного пакета Statistica 10.0 (StatSoft, США). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Сравнительная характеристика различий по данным опроса пациентов проводилась по критерию  $\chi^2$  с коррекцией Йетса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно проведенному опросу у 59 (88,09%) детей выявлена семейная отягощенность аллергологического анамнеза. Лишь 8 (11,94%) пациентов не имели сведений о наличии аллергических заболеваний у близких родственников. Полученные результаты коррелируют с литературными данными и отражают роль наследственности в развитии аллергической патологии [1, 3, 4, 7].

В анамнезе 32 (47,76%) пациентов отмечались признаки диатеза в раннем возрасте, у 35 (52,24%) детей проявлений диатеза не было. У 24 (35,82%) детей была выявлена сопутствующая патология в виде atopического дерматита (АтД), у 12 (17,91%) — отмечались эпизоды крапивницы и аллергического дерматита при приеме пищи. У 31 (46,27%) пациента не было сопутствующих аллергических заболеваний. Согласно концепции «атопического марша» у детей с АтД ранняя пищевая и кожная сенсibilизация способствует сенсibilизации дыхательных путей, повышая риск развития аллергических заболеваний респираторного тракта [3–5]. По данным ряда исследований, приблизительно у 5% больных АтД впоследствии развивается бронхиальная астма, у 30–40% — АР [5].

Согласно результатам опроса 63 (94,02%) пациента принимали противоаллергические препараты с различной периодичностью. Базисную терапию ИГКС пациенты ранее не получали.

О наличии *симптомов АР* в виде заложенности носа, ринореи, зуда, чиханья до начала базисной противовоспалительной терапии сообщили 100% (n=67) детей. На фоне проводимой терапии к концу 1-й нед. лечения симптомы АР статистически значимо уменьшились и сохранялись лишь у 8 (11,94%) пациентов, частичное наличие симптомов отмечено у 15 (22,39%) человек, у 44 (65,67%) — симптомы АР отсутствовали ( $\chi^2=62,5676$ ,  $p=0,0005$ ). К концу 4-й нед. лечения симптомы АР сохранялись у 2 (2,99%) пациентов, частично сохранялись у 5 (7,46%) человек. При этом различия между количеством и выраженностью симптомов АР до лечения и через 4 нед. после начала лечения были статистически значимыми ( $\chi^2=105,0577$ ,  $p=0,0005$ ). Таким образом, уменьшение проявлений АР отметили 44 (65,67%) пациента через 1 нед. лечения и 60 (89,55%) пациентов через 4 нед. лечения.

*Влияние аллергического ринита на качество жизни.* Из числа опрошенных до назначения базисной противовоспалительной терапии 46 (68,65%) детей в дневное время испытывали дискомфорт из-за симптомов АР. Среди детей, получавших мометазона фуруат (Нозефрин®), к исходу 1-й нед. нарушения дневной активности сохранялись у 35 (52,24%), но различия не достигли уровня статистической значимости ( $\chi^2=3,1218$ ,  $p=0,0773$ ). К концу 4-й нед. лечения отмечалось статистически значимое улучшение качества жизни, и симптомы АР мешали дневной активности лишь у 11 (16,41%) детей ( $\chi^2=35,2941$ ,  $p=0,0005$ ).

*Влияние АР на сон.* Симптомы АР вызывали нарушения сна у 49 (73,13%) детей, у остальных 18 (26,87%) проблемы со сном не отмечались. К исходу 1-й нед. терапии нарушения сна отсутствовали у 25 (37,31%) пациентов, однако уровня статистической значимости различия не достигли ( $\chi^2=1,2333$ ,  $p=0,2678$ ), а к исходу 4-й нед. отмечалось статистически значимое уменьшение нарушений сна у 59 (88,06%) пациентов ( $\chi^2=48,8498$ ,  $p=0,0005$ ).

*Потребность в деконгестантах.* Согласно проведенному опросу 53 (79,10%) респондента заявляли об использовании деконгестантов в период обострения и лишь 14 (20,90%) человек не применяли данную группу препаратов. К исходу 1-й нед. лечения потребность в деконгестантах сохранилась у 47 (70,14%) опрошенных, однако различия не достигли уровня статистической значимости ( $\chi^2=0,9857$ ,  $p=0,3218$ ). Через 4 нед. базисной противовоспалитель-

ной терапии статистически значимо снизилось количество пациентов, применявших деконгестанты, до 9 (13,43%) человек ( $\chi^2=55,5036$ ,  $p=0,0005$ ).

Следует отметить, что на фоне 4-недельной терапии препаратом никаких нежелательных явлений в виде головной боли, носового кровотечения, фарингита, жжения в носу, раздражения и/или изъязвления слизистой оболочки носа или глотки, инфекции верхних дыхательных путей у наблюдаемых пациентов не отмечалось.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что АР с одинаковой частотой встречался среди детей обоего пола. Семейная отягощенность аллергологического анамнеза отмечалась у 88,09% детей. Среди 47,76% участников опроса диатез стал первой ступенью atopического марша с последующим развитием АР и АтД.

На фоне терапии мометазона фуруатом (Нозефрин®) уже к концу 1-й нед. лечения статистически значимо уменьшились основные симптомы АР (заложенность носа, ринорея, зуд, чиханье). Однако улучшение качества жизни, уменьшение нарушений сна и потребности в деконгестантах достигли уровня статистической значимости только на фоне 4-недельной терапии данным препаратом.

По нашему мнению, одной из причин отсутствия достижения полной ремиссии у 10–16% пациентов является высокая экспозиция бытовых и пищевых аллергенов, требующая организации элиминационных мероприятий в быту, соблюдения гипоаллергенной диеты и проведения аллерген-специфической иммунотерапии с бытовыми аллергенами.

В последней редакции рекомендаций и алгоритма лечения при АР у детей — РАДАР [1] мометазона фуруат (Нозефрин®) также был рекомендован для лечения детей с АР.

Таким образом, высокая клиническая эффективность и профиль безопасности, выявленные нами, позволяют говорить о возможности широкого применения данного препарата в качестве базисной противовоспалительной терапии при АР у детей.

## Благодарность

Публикация осуществлена при поддержке компании АО «Вертекс» в соответствии с ее внутренней политикой и действующим законодательством РФ.

## Acknowledgement

The publication is supported by JSC “Vertex” according to the internal policies and existing legislation.

## Литература

1. Ревякина В.А., Дайхес Н.А., Гепле Н.А. и др. РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. М.: ООО «Медиа Медичи»; 2020.
2. Чурюкина Э.В. Роль и место интраназальных кортикостероидов в лечении аллергического ринита на современном этапе. РМЖ. 2019;3:51–56.
3. Никифорова Г.Н., Федоскова Т.Г., Свистушкин В.М. Аллергический ринит. Проблемы ведения пациентов. РМЖ. 2018;8(1):46–52.
4. Ненашева Н.М. Достижение контроля аллергического ринита с помощью ступенчатой терапии. Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. 2015;1(29):14–21.
5. Ненашева Н.М. Современная терапия atopического дерматита: роль эмоленов и антигистаминных препаратов. Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. 2016;1(6):16–24.
6. Овчинников А.Ю. Аллергический ринит: новое решение старой проблемы. XIX съезд оториноларингологов России. Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. 2016;1(20):38–39.
7. Аллергический ринит: Федеральные клинические рекомендации. М.; 2018.

**References**

1. Revyakina V.A., Daikhes N.A., Geppe N.A. et al. RADAR. Allergic rhinitis in children: recommendations and an algorithm for childhood allergic rhinitis. M.: LLC Media Medici; 2020 (in Russ.).
2. Churyukina E.V. The role and place of intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis at the present stage. RMJ. 2019;3:51–56 (in Russ.).
3. Nikiforova G.N., Fedoskova T.G., Svistushkin V.M. Allergic rhinitis. Patient management problems. RMJ. 2018; 8 (1): 46–52 (in Russ.).
4. Nenasheva N.M. Achieving control of allergic rhinitis with step therapy. Effektivnaya farmakoterapiya. Pul'monologiya i otorinolaringologiya. 2015;1(29):14–21 (in Russ.).
5. Nenasheva N.M. Modern therapy of atopic dermatitis: the role of emollients and antihistamines. Effektivnaya farmakoterapiya. Allergologiya i immunologiya. 2016;1(6):16–24 (in Russ.).
6. Ovchinnikov A.Yu. Allergic rhinitis: a new solution to an old problem. XIX Congress of Otorhinolaryngologists of Russia. Effektivnaya farmakoterapiya. Pul'monologiya i otorinolaringologiya. 2016;1(20):38–39 (in Russ.).
7. Allergic rhinitis: Federal clinical guidelines. M.; 2018 (in Russ.).

**Сведения об авторах:**

- <sup>1</sup>Файзуллина Резеда Мансафовна — д.м.н., профессор кафедры, ORCID iD 0000-0002-9001-1437;  
<sup>1</sup>Шангареева Зилия Асгатовна — к.м.н., доцент кафедры, ORCID iD 0000-0001-8745-9989;  
<sup>1</sup>Санникова Анна Владимировна — к.м.н., доцент кафедры, ORCID iD 0000-0002-1207-8134;  
<sup>2</sup>Валеева Жанна Александровна — к.м.н., заместитель главного врача поликлиники, ORCID iD 0000-0001-8567-2671;  
<sup>2</sup>Попова Светлана Михайловна — заведующая дневным стационаром, ORCID iD 0000-0003-4199-8332.  
<sup>1</sup>ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии

и симуляционным центром ИДПО. 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

<sup>2</sup>ГБУЗ РБ ГДКБ № 17. 450065, Россия, г. Уфа, ул. Свободы, д. 29.  
**Контактная информация:** Файзуллина Резеда Мансафовна, e-mail: fayzullina@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 04.02.2020.**

**About the authors:**

- <sup>1</sup>Rezeda M. Fayzullina — MD, PhD, Professor of the Department, ORCID iD 0000-0002-9001-1437;  
<sup>1</sup>Ziliya A. Shangareeva — MD, PhD, Associate Professor of the Department, ORCID iD 0000-0001-8745-9989;  
<sup>1</sup>Anna V. Sannikova — MD, PhD, Associate Professor of the Department, ORCID iD 0000-0002-1207-8134;  
<sup>2</sup>Zhanna A. Valeeva — MD, PhD, Deputy Head Doctor for Polyclinics, ORCID iD 0000-0001-8567-2671;  
<sup>2</sup>Svetlana M. Popova — MD, Head of Day Care Unit, ORCID iD 0000-0003-4199-8332.  
<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Department of Faculty Pediatrics with the Course of Pediatrics, Neonatology, and Simulation Center of the Institute of Additional Professional Education. 3, Lenin str., Ufa, 450000, Russian Federation.  
<sup>2</sup>City Children's Clinical Hospital No. 17. 29, Svobody str., Ufa, 450065, Russian Federation.  
**Contact information:** Rezeda M. Fayzullina, e-mail: fayzullina@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 04.02.2020.**

# Влияние топического средства, содержащего эктоин, на микробиом кожи при атопическом дерматите

М.А. Мокроносова, Т.М. Желтикова

ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** исследовать влияние крема «Перфэктоин», содержащего 7% эктоина, на клинические симптомы атопического дерматита (АтД), а также таксономическое разнообразие и численность микроорганизмов, колонизирующих кожный покров больных АтД.

**Материал и методы:** исследование проводили с августа по ноябрь 2019 г. в Москве. Под наблюдением находились 30 пациентов в возрасте от 16 до 45 лет с диагнозом АтД. Пациенты посещали врача до и после 1 нед. обработки кремом «Перфэктоин». Каждый раз их осматривал врач-аллерголог, брали пробы с кожи на микробиоту. Счет клинических симптомов поражения кожи оценивали в соответствии со шкалой EASI (Eczema Area and Severity Index), оценивающей степень тяжести локального поражения кожи в баллах. Видовую идентификацию и количественную оценку микробиома кожного покрова проводили методом времяпролетной МАСС-спектрометрии (MALDI-TOF).

**Результаты исследования:** микробиом кожи пациентов с АтД имеет богатое таксономическое разнообразие и представлен микроорганизмами с различными экологическими характеристиками. Воздействие «Перфэктоина» на разные микроорганизмы было неодинаковым. В соответствии с оказанным эффектом все микроорганизмы можно разделить на три группы. В первой группе численность микроорганизмов после применения «Перфэктоина» снижалась. Таких видов было большинство — 59% (31 из 53 видов). Во второй группе, к которой относятся 30% микроорганизмов (16 из 53 видов), численность после недельной обработки «Перфэктоином» нарастала. В третьей группе, составляющей 11% (6 из 53 видов), численность не изменялась. Применение крема «Перфэктоин» уменьшает гиперемию, интенсивность воспаления кожи (уплотнение, папулы/отек) и расчесывание, что влияет на снижение общей суммы баллов тяжести и интенсивности локального воспаления.

**Заключение:** воздействие «Перфэктоина» на микробиом кожи пациентов с АтД было различным. Около 60% микроорганизмов статистически достоверно снизили численность после контакта в течение недели с кремом «Перфэктоин». У остальных микроорганизмов (около 40%) численность не изменилась или повысилась. По-видимому, эти микроорганизмы либо не участвуют в патогенезе АтД, либо оказывают положительное воздействие на течение АтД (*S. hominis*, *S. epidermidis*), например контролируя численность *S. aureus*.

**Ключевые слова:** микробиом кожи, атопический дерматит, эктоин, *Staphylococcus aureus*.

**Для цитирования:** Мокроносова М.А., Желтикова Т.М. Влияние топического средства, содержащего эктоин, на микробиом кожи при атопическом дерматите. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(1):19–25. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-19-25.

## The effect of topical agent containing ectoin on skin microbiome in atopic dermatitis

M.A. Mokronosova, T.M. Zheltikova

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

## ABSTRACT

**Aim:** to assess the effect of “Perfectoin” cream containing 7% ectoin on clinical symptoms of atopic dermatitis (AD) as well as taxonomic diversity and count of skin colonizers in AD patients.

**Patients and Methods:** this study was performed in August–November 2019 in Moscow. 30 patients with AD aged 16–45 years were enrolled. Patients were examined by allergist before and after 1-week treatment with “Perfectoin” cream (general examination, sampling the skin microbiome). The severity of skin lesions was graded using the EASI (Eczema Area and Severity Index) scoring system. MALDI-Tof mass spectrometry was applied to identify species and to count skin microbiome.

**Results:** in AD patients, skin microbiome is characterized by taxonomic diversity being represented by microorganisms with various ecological characteristics. “Perfectoin” has different effects on them. All microorganisms were divided into three groups based on this effect. In group 1, microbial count has reduced (31 out of 53 species, 59%). In group 2, microbial count has increased (16 out of 53 species, 30%). In group 3, microbial count has not changed (6 out of 53 species, 11%). “Perfectoin” has improved skin redness, intensity of skin inflammation (skin thickening, papules/edema), and scratching. As a result, the scores of the severity and intensity of local inflammation have reduced.

**Conclusion:** the effect of “Perfectoin” on skin microbiome in AD patients is different. The count of almost 60% of microbial species has significantly reduced after 1-week treatment. The count of other microorganisms (about 40%) has not changed or increased. These microorganisms are probably not involved in AD pathogenesis or have a positive impact on AD course (*S. hominis*, *S. epidermidis*), e.g., by controlling *S. aureus* count.

**Keywords:** skin microbiome, atopic dermatitis, ectoin, *Staphylococcus aureus*.

**For citation:** Mokronosova M.A., Zheltikova T.M. The effect of topical agent containing ectoin on skin microbiome in atopic dermatitis. Russian Medical Review. 2020;4(1):19–25. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-19-25.

## ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — заболевание, для которого характерно нарушение эпителиального барьера кожи, через который различные белки и токсины бактерий проникают в глубь дермы. Нормальную кожу человека колонизируют полимикробные сообщества. Однако при многих кожных заболеваниях эти микроорганизмы активно участвуют в патофизиологических процессах. Известно, что при АтД среди всего видового разнообразия микробиома кожи негативную патогенетическую роль играют грамположительные бактерии рода *Staphylococcus* и липофильные дрожжи рода *Malassezia*. Эти микроорганизмы относятся к представителям облигатной условно-патогенной микрофлоры теплокровных животных и человека. Особый интерес эти микроорганизмы вызывают как триггерный фактор развития АтД, что связано с их способностью индуцировать высокий уровень IgE-антител к своим продуктам жизнедеятельности у пациентов с АтД. Поиск эффективных средств для терапии таких пациентов начинается, помимо базисной терапии, с подбора топических средств, которые обеспечивают защиту эпителия и поддерживают микробиом кожи в состоянии гомеостаза. Средства, увлажняющие кожу и создающие на ней защитный слой, имеют приоритетное значение при АтД. К таким кремам относится «Перфэктоин», содержащий эктоин. «Перфэктоин» — крем для наружного применения, в состав которого входит эктоин. Предназначен для борьбы с сухостью кожи и такими симптомами, как зуд, покраснение, шелушение, воспаление кожи. Активным компонентом крема является уникальное вещество эктоин в 7% концентрации — натуральный компонент, обладающий способностью удерживать большое количество молекул воды, что формирует своеобразный «эктоин-гидрокомплекс» на поверхности кожи, который защищает кожу от повышенной потери влаги, а также препятствует воздействию на нее раздражающих факторов и аллергенов. Эктоин был впервые выделен из микроорганизмов, обитающих в экстремально неблагоприятных условиях окружающей среды (гейзеры, соляные озера, пустыни). Также в состав крема «Перфэктоин» входит липооптимум-комплекс, который восстанавливает оптимальный уровень увлажнения путем естественного восстановления водно-липидного баланса. Компонентами комплекса являются керамиды, сквалан, липиды натуральных масел (оливкового и масла ши), кардиоспермум халикакабский, триглицериды каприновой и каприловой кислот и др.

Эктоин — природный циклический тетрагидропиримидин, осмолит, активно связывающий молекулы воды. Согласно международным исследованиям, эктоин при топическом нанесении улучшает гидратацию кожного покрова и восстанавливает его барьерную функцию [1]. Сведения о влиянии эктоина на микробиом кожи пациентов с АтД ограничены.

**Цель работы:** исследовать влияние крема «Перфэктоин» на клинические симптомы АтД, а также таксономическое разнообразие и численность микроорганизмов, колонизирующих кожный покров больных АтД.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование проводили с августа по ноябрь 2019 г. в Москве. Под наблюдением находились 30 пациентов в возрасте от 16 до 45 лет с диагнозом АтД. Согласно общепринятым стандартам диагностики обследова-

дование включало: сбор анамнеза, анкетирование, кожные пробы с основным набором ингаляционных аллергенов, определение IgE-антител в сыворотке крови.

*Критерии включения пациентов в исследование:*

- ♦ соответствии диагностическим критериям АтД по Hanifin;
- ♦ SCORAD не более 50 баллов;
- ♦ отсутствие в терапии топических стероидных средств и иммуносупрессантов;
- ♦ поражение кожи в типичных для АтД местах: на сгибательных поверхностях рук и ног, шеи.

*Критерии исключения:*

- ♦ наличие очагов мокнутия и экзематозного поражения в локусах забора биоматериала;
- ♦ психиатрическая патология;
- ♦ использование топических стероидных и других противовоспалительных кремов.

*Дизайн исследования*

**Визит 1.** Заполнение регистрационной карты. Забор биоматериала с пораженных симметрично расположенных участков кожи. Обучение методике обработки пораженных участков кожи кремом «Перфэктоин».

**Визит 2** (через 7 дней). Забор биоматериала с обработанных участков кожи кремом «Перфэктоин» и симметрично расположенных необработанных участков кожи.

*Счет клинических симптомов.* Поражение кожи в местах забора проб на микробиом оценивали в баллах в соответствии со шкалой EASI (Eczema Area and Severity Index — индекс распространенности и тяжести экземы): 0 — симптом отсутствует; 1 — легкая степень; 2 — средняя степень; 3 — сильная степень [2]. Оцениваются следующие параметры: 1) гиперемия кожи; 2) интенсивность воспаления кожи (уплотнение, папулы/отек); 3) интенсивность расчесывания; 4) интенсивность лихенификации.

*Забор проб с кожного покрова на микрофлору.* Пробы с кожи 30 пациентов с АтД брали 2 раза: до использования и через неделю после ежедневного (2 раза в день) использования крема. Во время 1-го визита соскобы брали с 2 симметрично расположенных участков поврежденной кожи площадью 2×2 см. В течение недели пациенты обрабатывали только один участок кожи. На 2-м визите пробы брали с этих же участков кожи: с того, который обрабатывали в течение недели, и с необработанного. Пробы для выделения микробиоты, в т. ч. *Staphylococcus spp.*, помещали в стерильный контейнер с угольной средой.

*MALDI-TOF масс-спектрометрия.* Видовую идентификацию и количественную оценку микробиома кожного покрова проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF, ООО «Мобил Медикал Лаб»).

*Статистическую обработку* количественных данных выполняли с помощью статистических формул для расчета средней арифметической, ошибки средней, доверительного интервала программы Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С кожного покрова пациентов с АтД выделялась богатая по разнообразию микробиота — всего было идентифицировано 53 вида из 28 родов. До обработки кожного покрова кремом «Перфэктоин» было выявлено 44 вида. После

**Таблица 1.** Видовое разнообразие и численность микробиома кожного покрова пациентов с АтД**Table 1.** Taxonomic diversity and skin microbiome count in AD patients

№	Вид Species	Суммарная численность, КОЕ/см <sup>2</sup> Total count, CFU/cm <sup>2</sup>		№	Вид Species	Суммарная численность, КОЕ/см <sup>2</sup> Total count, CFU/cm <sup>2</sup>	
		до применения крема before treatment	после применения крема after treatment			до применения крема before treatment	после применения крема after treatment
1	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	3 431 000	13 420 000**	28	<i>Macrococcus caseolyticus</i>	0	10 000**
2	<i>Acinetobacter schindleri</i>	0	100 000**	29	<i>Malassezia globosa</i>	100 000	100 000 <sup>-</sup>
3	<i>Acinetobacter johnsonii</i>	201 000	2 010 000**	30	<i>Microbacterium oxydans</i>	0	100 000**
4	<i>Acinetobacter baumannii</i>	11 000 000	200 000*	31	<i>Micrococcus luteus</i>	154 000	1 453 100**
5	<i>Acinetobacter ursingii</i>	1100 000	100 000*	32	<i>Moraxella osloensis</i>	3 632 100	1 510 000*
6	<i>Aureobasidium pullulans</i>	1000	141 100**	33	<i>Neisseria flava perflava/ subflava</i>	10 000	1000*
7	<i>Bacillus altitudinis/pumilus</i>	0	100**	34	<i>Paenibacillus pabuli</i>	110 100	10 000*
8	<i>Bacillus cereus</i>	12 300 000	1 101 000*	35	<i>Pantoea agglomerans</i>	1 010 000	0*
9	<i>Bacillus megaterium</i>	11200	0*	36	<i>Pseudesccherichia vulneris</i>	1 000 000	100 000*
10	<i>Bacillus subeillis/amylo- liquefaciens/vallismortis</i>	1000	0*	37	<i>Pseudomonas luteola</i>	300 000	100 000*
11	<i>Bacillus simplex</i>	0	1000**	38	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 000	0*
12	<i>Brevibacterium casei</i>	0	100**	39	<i>Pseudomonas oryzihabitans</i>	2 410 000	11 210 000**
13	<i>Brevundimonas diminuta</i>	0	200 000**	40	<i>Pseudomonas putida</i>	0	1 010 000**
14	<i>Candida albicans</i>	200	0*	41	<i>Pseudomonas stutzeri</i>	200 000	200 000 <sup>-</sup>
15	<i>Candida parapsilosis</i>	102 200	11 000*	42	<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	112 200	10 200*
16	<i>Candida zeylanoides</i>	1000	0	43	<i>Sacharomyces erevisiae</i>	100	0*
17	<i>Candida pulcherrima</i>	0	1000**	44	<i>Staphylococcus aureus</i>	1 224 800	11 04 100*
18	<i>Candida silvicola</i>	100	0*	45	<i>Staphylococcus hominis</i>	122 100	1 210 200**
19	<i>Corynebacterium auris</i>	1000	0*	46	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	179 600	175 100 <sup>-</sup>
20	<i>Cryptococcus albidus</i>	1000	200*	47	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2300	3100 <sup>-</sup>
21	<i>Enterobacter cloacae</i>	10 000 000	0*	48	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	10 000	0*
22	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 100	222 000**	49	<i>Staphylococcus warneri</i>	1000	0*
23	<i>Enterococcus casseliflavus</i>	10 000	0*	50	<i>Staphylococcus capitis</i>	10 100	0*
24	<i>Escherichia coli</i>	10 000	1000*	51	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	10 110 000	0*
25	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1000	1000 <sup>-</sup>	52	<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	10 200	0*
26	<i>Lactococcus lactis</i>	0	100**	53	<i>Streptococcus parasanguinis</i>	100	0*
27	<i>Lactococcus curvatus</i>	10 000	0*				

\* Численность микроорганизмов после применения крема «Перфэктоин» снизилась, <sup>-</sup> численность не изменилась, \*\* численность увеличилась.

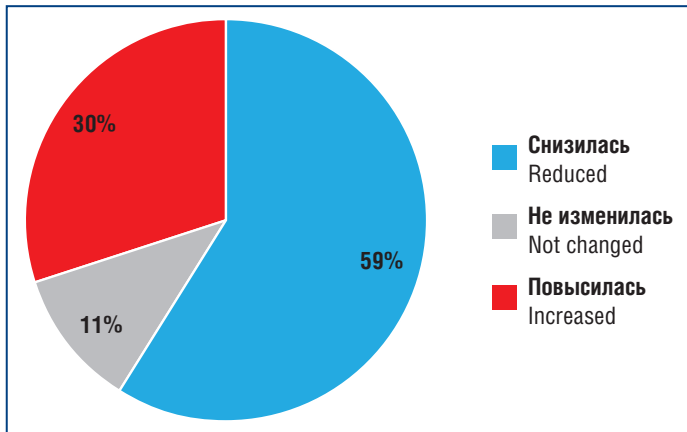
\* Microbial count has reduced after 1-week treatment with "Perfectoin"; <sup>-</sup> microbial count has not changed; \*\* microbial count has increased.

лечения видовое разнообразие микробиома уменьшилось до 36 видов (табл. 1). Численность микроорганизмов варьировала от  $1,0 \times 10^2$  до  $1,1 \times 10^7$  КОЕ/см<sup>2</sup>. Наиболее многочисленными были 6 видов: *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter lwoffii*, *Bacillus cereus*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas oryzihabitans* и *Stenotrophomonas maltophilia*, численность которых на коже пациента достигала  $10^7$  КОЕ/см<sup>2</sup>. Все эти бактерии регулярно выделяют из различных биотопов человека и других теплокровных, особенно *Enterobacter cloacae*.

Воздействие «Перфэктоина» на разные микроорганизмы было неодинаковым. В соответствии с оказанным эффектом все микроорганизмы можно разделить на три группы. В первой группе численность микроорганизмов после применения «Перфэктоина» снижалась.

Таких видов было большинство — 59% (31 из 53 видов). Во второй группе, к которой отнесены 30% микроорганизмов (16 из 53 видов), численность после недельной обработки «Перфэктоином» нарастала. В третьей группе, составляющей 11% (6 из 53 видов), численность не изменялась (рис. 1). Анализ биологии и экологии микроорганизмов второй и третьей групп свидетельствовал, что в большинстве своем это все те же широко распространенные эврибионтные виды, которые не связаны с АтД, за некоторым исключением.

В первой группе микроорганизмов, численность которых снизилась после обработки кожи «Перфэктоином», наибольший интерес представляют бактерии рода *Staphylococcus* и дрожжи рода *Malassezia*, которые нами были выявлены только у одного пациента. Стафилококки были выявлены



**Рис. 1.** Соотношение микроорганизмов с различной динамикой численности после применения крема «Перфэктоин»

**Fig. 1.** The proportion of microorganisms with various count dynamics after applications of “Perfectoin”

у 90% пациентов (27 из 30). До терапии было выявлено 7 видов стафилококков. После обработки «Перфэктоином» число видов стафилококков уменьшилось до 4 (табл. 1, рис. 2). Наиболее многочисленным видом среди стафилококков был *S. aureus* (см. рис. 2), печально известный своим участием в развитии тяжелого АтД. Его численность достигала  $10^6$  КОЕ/см<sup>2</sup>. Однако его удельное обилие (доля от общей численности всех стафилококков) после применения «Перфэктоина» уменьшилась. *S. aureus* обнаружили у 15 (50%) из 30 пациентов (рис. 3). Причем у 11 (73%) из 15 численность золотистого стафилококка снизилась, у 3 (20%) осталась неизменной и только у одного пациента увеличилась после использования «Перфэктоина» (рис. 4).

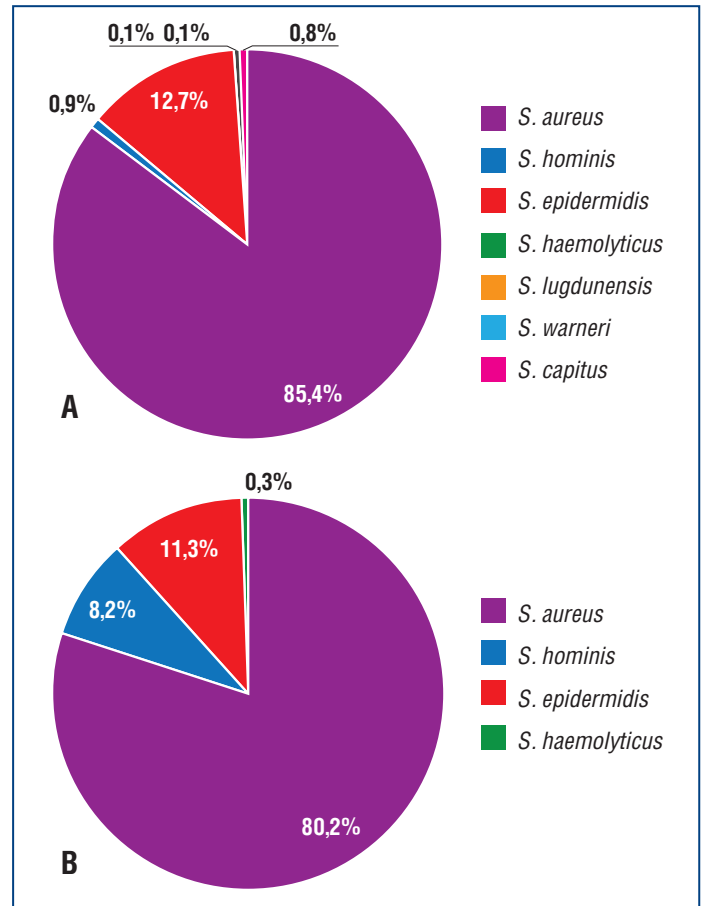
Численность *S. epidermidis* после недельной обработки «Перфэктоином» достоверно не изменилась, оставшись на уровне  $10^5$  КОЕ/см<sup>2</sup>, как и удельное обилие — 11,3–12,7%. Однако этот вид доминировал по встречаемости: его наиболее часто выявляли у пациентов (см. рис. 3).

Доля *S. hominis* от общей численности всех стафилококков, как упоминалось выше, увеличилась. Удельное обилие, а значит, и численность остальных видов стафилококков, в т. ч. и *S. haemolyticus*, не превышала 1% (см. рис. 2). *S. hominis* выявляли у трети пациентов, а *S. haemolyticus* — у 23%. Остальные виды обнаружены только у 1–2 пациентов.

Еще одна группа микроорганизмов, представляющая определенный интерес при АтД, — это дрожжи рода *Candida*, которых было выделено 5 видов (см. табл. 1). Дрожжи рода *Candida* выявляли нечасто (рис. 5). Среди рода *Candida* по частоте выявления и численности абсолютно доминирует *C. parapsilosis*, тогда как все остальные виды, в т. ч. и *C. albicans*, по обилию не превышают 1% от численности всех *Candida spp.* (рис. 6), а встречаемость варьирует от 3% до 6% (см. рис. 5). Все *Candida spp.*, кроме *C. pulcherrima*, снизили численность после недельного контакта с «Перфэктоином» (см. табл. 1).

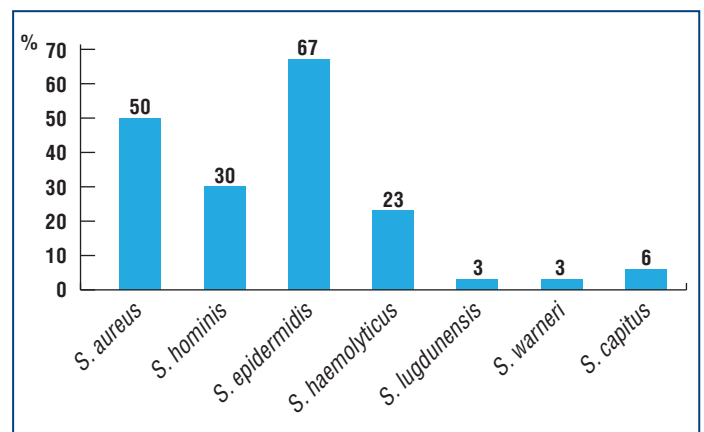
*Rhodotorula mucilaginosa* в последние годы привлекает к себе внимание аллергологов. В наших исследованиях этот вид выявляли нечасто — у 20% пациентов (6 из 30), уровень численности достигал  $10^4$  КОЕ/см<sup>2</sup>. После применения «Перфэктоина» численность *Rh. mucilaginosa* снизилась на порядок (см. табл. 1).

Клинические симптомы оценивали в соответствии со шкалой EASI. На рисунке 7 представлены данные средних



**Рис. 2.** Соотношение численности (удельное обилие) различных видов *Staphylococcus* у пациентов с АтД (n=30) до (А) и после (В) применения «Перфэктоина»

**Fig. 2.** Relative species abundance of *Staphylococcus* in AD patients (n=30) before (A) and after (B) applications of “Perfectoin”

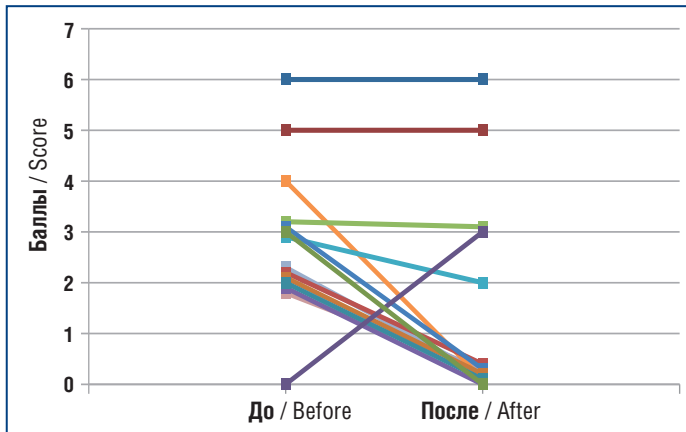


**Рис. 3.** Частота выявления *Staphylococcus spp.* у пациентов с АтД (n=30)

**Fig. 3.** The rate of *Staphylococcus spp.* identification in AD patients (n=30)

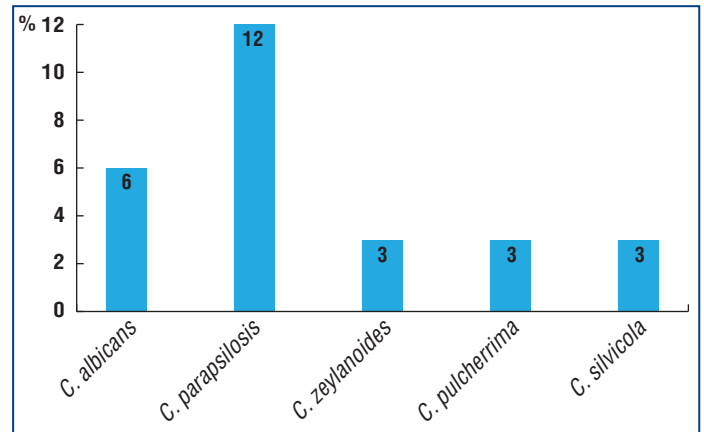
значений общей суммы баллов на симметрично расположенных (обработанных и необработанных) участках кожи. Средние значения суммарных баллов не отличались в группах сравнения до обработки кремом и статистически достоверно различались через неделю после ежедневной обработки кожи «Перфэктоином».





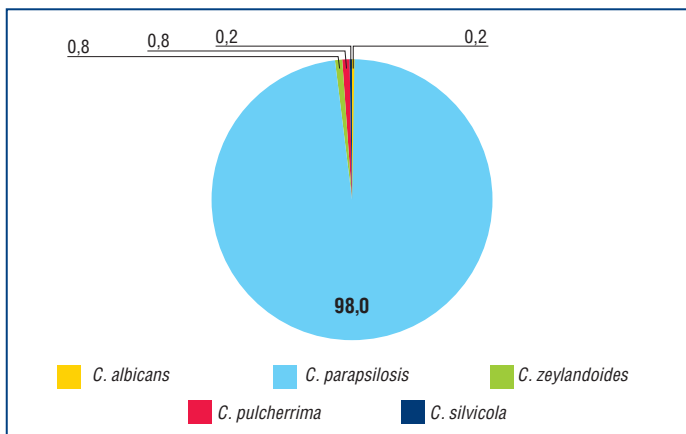
**Рис. 4.** Динамика численности *S. aureus* у пациентов с АтД (n=30) до и после терапии «Перфэктоином»

**Fig. 4.** *S. aureus* count dynamics in AD patients (n=30) before and after applications of “Perfectoin”



**Рис. 5.** Частота выявления различных видов рода *Candida* у пациентов с АтД (n=30)

**Fig. 5.** The rate of *Candida spp.* identification in AD patients (n=30)



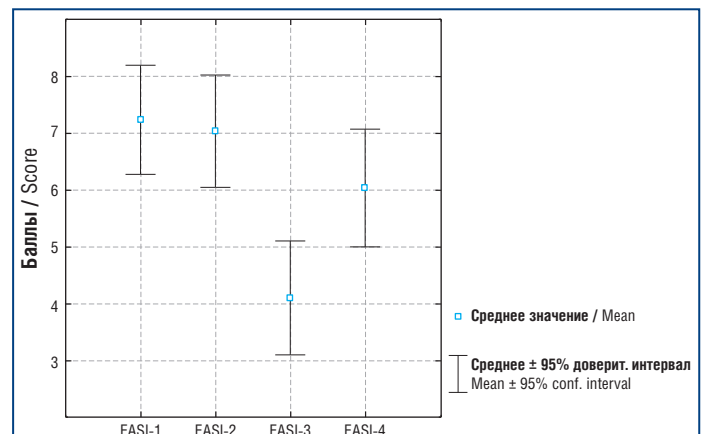
**Рис. 6.** Соотношение численности (удельное обилие) различных видов *Candida* у пациентов с АтД (n=30)

**Fig. 6.** Relative species abundance of *Candida* in AD patients (n=30)

При оценке влияния крема на отдельные симптомы оказалось, что наиболее интенсивное снижение характерно для таких симптомов, как гиперемия, воспаление (уплотнение, папулы/отек) и расчесывание кожи. Воздействие крема «Перфэктоин» на лихенификацию кожи было менее выраженным (рис. 8).

## ОБСУЖДЕНИЕ

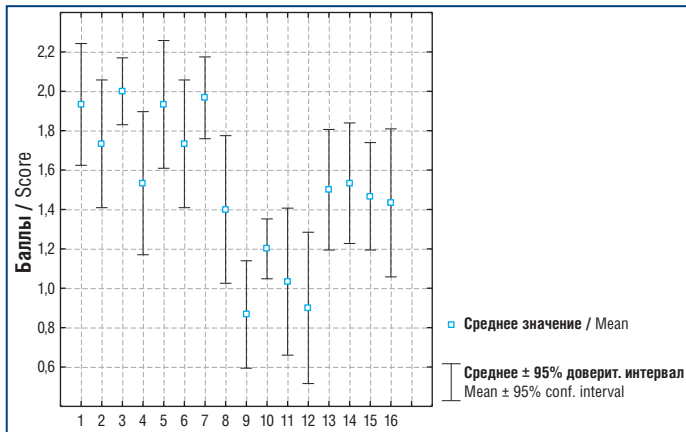
Одним из важных аспектов лечения АтД считают подбор оптимального для конкретного пациента средства для увлажнения кожи и восстановления ее барьерной функции. Эктоин — низкомолекулярный органический осмолит, связывающий воду. Ранее на здоровых людях было доказано, что его применение улучшает увлажнение кожи и влияет на восстановление ее барьерной функции [1, 3]. Испытание 7% эктоинсодержащего крема на пациентах с АтД свидетельствовало о его эффективности, в т. ч. и по сравнению с другими увлажняющими средствами [1, 4]. Наши данные сопоставимы с данными Н.К.Л. Ellis et al. Все пациенты отмечали улучшение состояния кожи после недельного применения крема «Перфэктоин». Однако воздействие эктоина (прямого или опосредованного) на микробиом кожи не изучалось.



**Рис. 7.** Изменения суммы баллов клинических симптомов (по EASI) до (EASI-1, EASI-2) и после обработки «Перфэктоином» (EASI-3) по сравнению с необработанными участками кожи (EASI-4) пациентов с АтД (n=30)

**Fig. 7.** Changes in clinical symptom score (EASI) before (EASI-1, EASI-2) and after (EASI-3) applications of “Perfectoin” and that of intact skin (EASI-4) in AD patients (n=30)

Известно, что микробиом кожи человека отличается у разных индивидов, а также у одного человека на разных участках кожи; это зависит от пола, возраста, социально-экономических и гигиенических особенностей. Микробиом здоровых людей отличается бóльшим таксономическим разнообразием, чем у пациентов с АтД [5–7]. Микробиом кожи обследованных нами пациентов с АтД имеет достаточно богатое таксономическое разнообразие (53 вида) и представлен микроорганизмами с различными экологическими характеристиками. В большинстве своем это микроорганизмы, географически широко распространенные, тесно связанные как с организмом теплокровных, так и обитающие в окружающей среде (почве, воде, на листьях и т. д.). Некоторые микроорганизмы на коже наших пациентов достигали высокой численности —  $10^7$  КОЕ/см<sup>2</sup> (*A. baumannii*, *A. Iwoffii*, *B. cereus*, *E. cloacae*, *P. oryzae* и *S. maltophilia*). Все эти бактерии регулярно выделяют из различных биотопов человека и других теплокровных, особенно *E. cloacae*. Какого-либо отношения к патогенезу АтД эти микроорганизмы, по-видимому, не имеют, кроме *S. maltophilia* и *A. Iwoffii* [5, 8].



**Рис. 8.** Изменения клинических симптомов (по EASI) до (1–8) и после обработки «Перфэктоином» (9–12) по сравнению с необработанными участками кожи (13–16) пациентов с АД ( $n=30$ ). 1, 5, 9, 13 – гиперемия кожи, 2, 6, 10, 14 – интенсивность воспаления кожи, 3, 7, 11, 15 – интенсивность расчесывания, 4, 8, 12, 16 – интенсивность лихенификации

**Fig. 8.** Changes in clinical symptom score (EASI) before (1–8) and after (9–12) applications of “Perfectoin” and that of intact skin (13–16) in AD patients ( $n=30$ ). 1, 5, 9, 13 – skin redness, 2, 6, 10, 14 – intensity of skin inflammation, 3, 7, 11, 15 – intensity of scratching, 4, 8, 12, 16 – intensity of lichenification

Хорошо известно, что ведущую роль в иммунопатогенезе АД занимает *S. aureus*, который колонизирует кожу у 60–100% больных с АД и у 5–30% здоровых людей [9]. Взаимодействие между *S. aureus* и человеком многоаспектно. Можно выделить несколько наиболее значимых факторов, которые нельзя не учитывать при анализе взаимосвязи между колонизацией *S. aureus* и развитием АД. Заселение *S. aureus* кожного покрова человека приводит к нарушению эпидермального барьера, дефициту антимикробных пептидов, снижению уровня филлагрина, гиперэкспрессии цитокинов Т-хелперов Th2/Th17, изменению липидного профиля кожи и т. д. [6, 9–12]. В нашем исследовании этот вид доминировал среди прочих видов стафилококков. Причем у большинства пациентов (73%) численность золотистого стафилококка снижалась, у 3 (20%) осталась неизменной и только у одного пациента увеличилась после использования «Перфэктоина». Все это может свидетельствовать о подавляющем воздействии «Перфэктоина» на колонизацию кожи этими патогенетически значимыми для АД микроорганизмами.

Известно, что *S. epidermidis* и *S. hominis* являются естественными конкурентами *S. aureus*. Появление на коже *S. epidermidis* в какой-то степени свидетельствует о восстановлении равновесия между стафилококками в микробиоме кожи. В настоящее время в литературе имеются данные о том, что присутствие на коже *S. hominis* и *S. epidermidis* влияет на снижение численности *S. aureus*, препятствует образованию его биопленок, а также снижает тяжесть течения АД [10, 13, 14]. Кроме того, *S. epidermidis* — один из основных микроорганизмов кожного покрова, который связывается с рецепторами кератиноцитов, блокируя присоединение к ним *S. aureus* [6].

Дрожжи рода *Candida* тесно связаны с человеком. Однако данные о колонизации ими кожного покрова пациентов с АД не очень многочисленны и к тому же противоречивы. Некоторые исследователи считают, что

*Candida spp.* могут играть важную роль в развитии АД, стимулируя иммунный ответ, продукцию специфических IgE-антител и т. д. [15]. Нами выявлено 5 видов *Candida spp.* Наиболее часто выявляли *C. parapsilosis*, тогда как *S. albicans* регистрировали в 2 раза реже. Остальные виды были обнаружены только у одного пациента.

Безусловно, *S. aureus* считают одним из ведущих видов бактерий, принимающих участие в патогенезе АД. Однако в литературе имеются немногочисленные публикации, посвященные другим бактериям, присутствующим на коже при АД. Так, *A. lwoffii* редко выделяют с кожного покрова больных АД. Тем не менее был описан клинический случай АД, когда был выявлен этот микроорганизм и доказана его клиническая значимость при АД [5, 8]. Имеются данные, что численность *S. maltophilia* у пациентов с АД значительно выше, чем у здоровых людей [5, 8].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при локальном нанесении на кожу крем «Перфэктоин» способствует уменьшению гиперемии, воспаления кожи (уплотнение, папулы/отек) и расчесывания, что влияет на снижение общей суммы баллов тяжести АД и интенсивности локального воспаления. Несомненно, в этом играет роль и снижение численности целого ряда микроорганизмов. Микробиом кожи пациентов с АД имеет богатое таксономическое разнообразие и представлен микроорганизмами с различными экологическими характеристиками. В настоящее время невозможно с уверенностью утверждать, какую роль в патогенезе АД играют те или иные микроорганизмы, за исключением стафилококков, главным образом *S. aureus*, а также *S. epidermidis* и *S. hominis*. Воздействие «Перфэктоина» на микробиом кожи пациентов с АД различно. Около 60% микроорганизмов статистически достоверно снизили численность после контакта с кремом в течение недели. У остальных микроорганизмов (около 40%) численность не изменялась или повысилась. По-видимому, эти микроорганизмы либо не участвуют в патогенезе АД, либо оказывают положительное воздействие на течение АД (*S. hominis*, *S. epidermidis*), например контролируя численность *S. aureus*. Нельзя исключать и того, что при гидратации кожи кремом «Перфэктоин» улучшались условия жизни некоторых сапрофитных микроорганизмов, которые колонизируют как почву, воду, листья, так и организм теплокровных животных, в т. ч. человека, но не играют никакой роли в патогенезе АД.

## Благодарность

Публикация осуществлена при поддержке компании ООО «Ядран» в соответствии с внутренней политикой и действующим законодательством РФ. ООО «Ядран», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Ядран» может отличаться от мнения авторов и редакции.

## Acknowledgement

The publication is supported by LLC "Jadran" according to the internal policies and existing legislation. LLC "Jadran", its employees or representatives did not participate in the writing of this paper and are not responsible for either content or any financial or other agreements with third parties regarding this paper. LLC "Jadran" view can be different from that of the authors and Editorial Board.

**Литература/References**

1. Scientific Information: Ectooin the natural stress-protecting molecule. Bitop AG, Germany. (Electronic resource). URL: [http://www.ectooin.net/data/download/bitop\\_basisbroschuere.pdf](http://www.ectooin.net/data/download/bitop_basisbroschuere.pdf). Access date: 21.01.2020.
2. Chopra R., Vakharia P.P., Sacotte R. et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1316–1321. DOI: 10.1111/bjd.15641.
3. Marini A., Reinelt K., Krutmann J., Bilstein A. Ectooin-containing cream in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis: a randomised, comparator-controlled, intra-individual double-blind, multi-center trial. *Skin Pharmacol Physiol.* 2014;27(2):57–65.
4. Ellis H.K.L., Sum K.J., Gigi N.W.G. et al. Testing an Ectooin Containing Emollient for Atopic Dermatitis. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(3):191–195. DOI: 10.2174/1573396315666190415144244.
5. Flores G.E., Seite S., Henley J.B. et al. Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopic dermatitis before and after emollient treatment. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(11):1365–1372.
6. Williams M.R., Gallo R.L. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(11):65. DOI: 10.1007/s11882-015-0567-4.
7. Kennedy E.A., Connolly J., Hourihane J.O. et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(1):166–172. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.07.029.
8. Scheinfeld N. Superinfection of Eczema with Multiple Acinetobacter Species. *Acta Derm Venereol.* 2003;83(2):143. DOI:10.1080/00015550310007562.
9. Kim J., Kim B.E., Ahn K., Leung D.Y.M. Interactions Between Atopic Dermatitis and Staphylococcus aureus Infection: Clinical Implications. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(5):593–603. DOI: 10.4168/aa.2019.11.5.593.
10. Blicharz L., Rudnicka L., Samochocki Z. Staphylococcus aureus: an underestimated factor in the pathogenesis of atopic dermatitis? *Postepy Dermatol Alergol.* 2019;36(1):11–17. DOI: 10.5114/ada.2019.82821.
11. Nakatsuji T., Chen T.H., Narala S. et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017;9(378). pii: eaah4680. DOI: 10.1126/scitranslmed.aah4680.
12. Fyhrquist N., Muirhead G., Prast-Nielsen S. et al. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Commun.* 2019;10(1):4703. DOI: 10.1038/s41467-019-12253-y.
13. Paller A.S., Kong H.H., Seed P. et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):26–35. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.11.015.
14. Hon K.L., Kung J.S.C., Tsang K.Y.C. et al. Emollient Acceptability in Childhood Atopic Dermatitis: Not All Emollients are Equal. *Curr. Pediatr Rev.* 2018;14(2):117–122. DOI: 10.2174/1573396313666170605080034.
15. Javad G., Taheri Sarvtin M., Hedayati M.T. et al. Evaluation of Candida Colonization and Specific Humoral Responses against Candida albicans in Patients with Atopic Dermatitis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:849206. DOI: 10.1155/2015/849206.

**Сведения об авторах:**

*Желтикова Татьяна Михайловна* — д.б.н., заведующая лабораторией, ORCID iD 0000-0001-5394-7132;  
*Мокроносова Марина Адольфовна* — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, ORCID iD 0000-0003-2123-8440. ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова. 105064, Россия, г. Москва, Малый Казенный переулок, д. 5А.

**Контактная информация:** Желтикова Татьяна Михайловна, e-mail: [t-zheltikova@yandex.ru](mailto:t-zheltikova@yandex.ru). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 18.02.2020.

**About the authors:**

*Tat'yana M. Zheltikova* — PhD (biology), Head of Laboratory, ORCID iD 0000-0001-5394-7132;  
*Marina A. Mokronosova* — MD, PhD, Professor, Leading Researcher, ORCID iD 0000-0003-2123-8440. I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera. 5A, Malyy Kazenny lane, Moscow, 105064, Russian Federation. **Contact information:** Tat'yana M. Zheltikova, e-mail: [t-zheltikova@yandex.ru](mailto:t-zheltikova@yandex.ru). **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 18.02.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-26-30

## Использование антигистаминных препаратов в терапии аллергического ринита

Н.В. Шартанова, Е.Ф. Глушкова, О.И. Сидорович

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

В последнее десятилетие процент аллергических заболеваний в популяции возрастает. ВОЗ объявила XXI век «веком аллергии». И на одном из ведущих мест по частоте встречаемости находится аллергический ринит, который формирует собой глобальную медико-социальную проблему. Это обусловлено высокой распространенностью данного заболевания среди детей, подростков и взрослых. Также важно сочетание аллергического ринита с бронхиальной астмой. Большое значение имеет снижение качества жизни у пациентов с АР, которым приходится обращаться за помощью ко многим специалистам, прежде чем попасть к аллергологу.

Роль антигистаминных препаратов в лечении аллергических заболеваний сложно переоценить. Не исключение и АР, поскольку он является частью системного воспалительного процесса. Системные антигистаминные препараты в лечении данной патологии применяются как препараты выбора.

В статье представлен обзор современных данных по лечению аллергического ринита в целом и антигистаминных препаратов в частности. Представлены результаты современных исследований эффективности препарата левоцетиризин в сравнении с другими молекулами в лечении сезонного АР.

**Ключевые слова:** левоцетиризин, антигистаминная терапия, блокаторы  $H_1$ -гистаминовых рецепторов, аллергический ринит, аллергия.

**Для цитирования:** Шартанова Н.В., Глушкова Е.Ф., Сидорович О.И. Использование антигистаминных препаратов в терапии аллергического ринита. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(1):26–30. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-26-30.

## Antihistamines for allergic rhinitis

N.V. Shartanova, E.F. Glushkova, O.I. Sidorovich

NRC Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

The growing prevalence of allergic disorders in human population in recent decade has prompted the World Health Organization to proclaim 21<sup>st</sup> century to be “the century of allergy”. Allergic rhinitis (AR) is one of the most prevalent allergies being a global medical social issue. This is accounted for by its high prevalence among children, adolescents, and adults. Poor quality of life is also important since these patients have to consult a variety of specialists before they visit allergist.

The role of antihistamines for allergic diseases cannot be overestimated. AR is no exception since this disorder is a component of systemic inflammation. Therefore, systemic antihistamines are the first-line choice for AR.

This article summarizes recent global data on AR treatment, in particular, antihistamines. Results from current studies on levocetirizine as compared with the effects of other molecules on seasonal AR are addressed.

**Keywords:** levocetirizine, antihistamine therapy,  $H_1$  antagonists, allergic rhinitis, allergy.

**For citation:** Shartanova N.V., Glushkova E.F., Sidorovich O.I. Antihistamines for allergic rhinitis. Russian Medical Review. 2020;4(1):26–30. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-26-30.

### ВВЕДЕНИЕ

XXI век специалисты ВОЗ называют веком аллергии, т. к. аллергический ринит (АР) занимает одно из ведущих мест в структуре аллергических заболеваний (АЗ). От АР страдают 10–40% населения планеты. Почти у половины населения можно определить повышенный уровень аллерген-специфического IgE хотя бы к одному аллергену [1–3]. Однако в этой статистике не учитываются те люди, которые еще не дошли до врача и не провели диагностику.

Как известно, АР характеризуется четырьмя основными симптомами: затруднением носового дыхания, выделения-

ми из носа, зудом в носу и чиханьем. Эти симптомы чаще носят обратимый характер и способны к обратному развитию после прекращения поступления аллергенов или на фоне лечения. АР входит в десятку заболеваний, являющихся наиболее частой причиной обращения к врачу [4].

АР является одним из наиболее часто встречающихся в клинической практике источников ошибочных врачебных решений. Во многом это объясняется известным сходством симптомов АР и ринита другой, неаллергической природы, что влечет игнорирование причинно-следственных зависимостей и необходимости целенаправленного

аллергологического обследования таких пациентов. Имеющиеся коморбидные состояния, недооценка распространенности АР и его влияния на качество жизни больного также затрудняют его диагностику [5].

АР является наиболее распространенным хроническим заболеванием во всем мире. Рекомендации по лечению улучшили знания о данном заболевании и оказали значительное влияние на его терапию. Тем не менее многим пациентам все еще не удается добиться достаточного контроля над симптомами [6], что, безусловно, накладывает финансовое бремя на бюджет здравоохранения, в частности из-за серьезного влияния на производительность труда и учебы, а также на аллергические или неаллергические сопутствующие заболевания [7, 8].

Клиническая проблема заключается в том, что многие пациенты с АР не обращаются к врачам, считая симптомы несущественными, даже несмотря на снижение качества жизни [3]. Многие пациенты с АР полагаются на лекарства, отпускаемые без рецепта, и не видят необходимости консультироваться с врачами [9–12]. Подавляющее большинство пациентов, которые посещают врачей общей практики или специалистов, страдают ринитом разной степени тяжести [13–17].

Известно, что у 15–38% пациентов с АР обнаруживается БА [18, 19], а у пациентов с БА в 85% случаев встречается АР [20–22].

АР сочетается и с другими аллергическими (аллергический конъюнктивит) и неаллергическими (хронический синусит, экссудативный отит) заболеваниями.

По современной классификации ВОЗ (ARIA, 2001) выделяют персистирующую и интермиттирующую формы АР в зависимости от количества дней с клиническими проявлениями в году. Наиболее частым причинно-значимым аллергеном при персистирующей форме АР является клещ домашней пыли, а при интермиттирующей форме — пыльца ветроопыляемых растений [23]. Течение заболевания включает один или несколько симптомов из четырех — выделения из носа, зуд в носу, чиханье и заложенность носа [3, 24], — сохраняющихся в течение по меньшей мере одного часа в день в течение по меньшей мере двух последовательных дней. Эти симптомы исчезают спонтанно или на фоне лечения. При этом у пациентов с персистирующим АР ведущими симптомами чаще всего являются заложенность носа и слизистые выделения, у пациентов с интермиттирующими формами АР — приступы чиханья, зуд в носу и ринорея [25].

Как и любое АЗ, АР является системным заболеванием, однако начальное звено патогенеза АР связано со слизистой оболочкой носа. Принципиальную роль в патогенезе АР играет нарушение барьерной функции слизистой оболочки полости носа. Носовой мукоцилиарный клиренс — первый барьер на пути проникновения чужеродных объектов во внутреннюю среду человека. Деятельность секреторных клеток мерцательного эпителия, серозных и слизистых желез обеспечивает выделение на поверхность адекватного количества секрета. Основным компонентом носового секрета является вода (95–97%), кроме того, в нем содержится белок (2,5–3,0%) и электролиты (1–2%). Движение ресничек задних отделов мерцательного эпителия вместе с секретом обеспечивает перемещение частичек пыли, микроорганизмов и аллергенов по направлению к носоглотке, передних отделов — ко входу в нос.

Благодаря сложному строению носовых ходов, наличию раковин, минимальным размерам входа нос является высокоэффективной фильтрующей полостью. Частицы диаметром 8 мкм и более почти полностью задерживаются в полости носа, частицы диаметром 2–3 мкм задерживаются на 50%. Очень маленькие частицы, приблизительно 0,5 мкм, в значительном количестве покидают дыхательный тракт при выдохе. Около 60% жизнеспособных микроорганизмов оседают на поверхности слизистой оболочки полости носа, но до тех пор, пока реснички работают нормально, риск образования бактериальных колоний невелик [26, 27].

## Основные подходы к лечению АР

Лечение АР предполагает проведение элиминационных мероприятий и, при их неэффективности, проведение фармакотерапии, главная цель которой — полный контроль над симптомами АР. Лечение любых АЗ представляет собой нелегкую задачу. Подход к лечению должен быть комплексным, но в то же время индивидуальным, с учетом симптомов, органов-мишеней, особенностей пациента и его сопутствующей патологии. На протяжении многих лет алгоритм лечения пациентов с сезонным АР сочетал четыре основных метода, которые часто требуют одновременного применения:

- 1) обучение пациентов (детей и их родителей);
- 2) избегание аллергенов и раздражителей (наиболее возможно при сезонном АР);
- 3) фармакотерапия;
- 4) иммунотерапия аллергенами (подъязычная или подкожная) [3, 28].

Фармакотерапия направлена на неспецифическое подавление клинических симптомов АЗ без учета свойств аллергена [29].

Базисная фармакотерапия АР включает АГП второго поколения для приема *per os* и интраназальные формы, назначаемые при легких формах заболевания [30].

Некоторые пациенты регулярно принимают пероральные АГП в течение пыльцевого сезона, но большинство прибегают к препаратам лишь по мере необходимости, когда клинические проявления АЗ уже начались. Из широкого ассортимента АГП наиболее подходящий выбирается с учетом режима приема, эффективности, безопасности, стоимости и т. д.

Опыт применения  $H_1$ -блокаторов гистаминовых рецепторов насчитывает уже более 70 лет. Гистамин обладает широким спектром биологической активности через 4 типа гистаминовых рецепторов:  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$  и  $H_4$ ; все они относятся к суперсемейству рецепторов, связанных с G-белками, так называемых G-protein-coupled receptors (GPCRs) [31]. Именно  $H_1$ -рецептор приводит к высвобождению гистамина, что способствует развитию симптомов аллергии.

Как говорилось выше, в качестве базисной терапии АР используют АГП второго поколения, к которым относятся цетиризин, левоцетиризин, лоратадин, эбастин, дезлоратадин, фексофенадин. Эти препараты являются высокоселективными, продолжительность их действия составляет 18–24 ч [32]. Также среди АГП второго поколения выделяют препараты-метаболиты. Для того чтобы препарат начал действовать, ему необходимо пройти метаболизм в печени при участии ферментов цитохрома P450 (например, лоратадин, эбастин). При этом следует учитывать, что этим же путем метаболизируется большое количество других ле-

карственных средств (например, некоторые антибиотики, противогрибковые средства), грейпфрутовый сок. Проблемы с метаболизмом могут возникать у коморбидных пациентов с заболеваниями печени, злоупотребляющих алкоголем и т. д. В этом случае вместо ожидаемого терапевтического эффекта может иметь место токсическое действие, например, у терфенадина и астемизола была отмечена кардиотоксичность (в настоящее время по этой причине препараты изъяты из обращения) [33]. Такие препараты, как цетиризин и левоцетиризин, относятся к активным метаболитам, они не нуждаются в первичном прохождении через печень. Другими их преимуществами являются быстрое наступление эффекта, отсутствие седативного и кардиотоксического действия, они не влияют на память, внимание, скорость реакций, координацию движений. АГП второго поколения неконкурентно связываются с  $H_1$ -рецепторами, образуя комплекс «лиганд — рецептор», который медленно диссоциирует, что обуславливает длительный период полувыведения препарата, позволяя использовать его один раз в сутки. В терапевтических дозах АГП второго поколения действуют более 24 ч [34].

## ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АГП ПРИ АР

Некоторые исследователи в конце 1990-х гг. предлагали относить активные метаболиты к препаратам третьего поколения, однако в 2003 г. группа независимых экспертов создала международный согласительный документ по современным АГП, где термин «препараты третьего поколения» признан неприменимым [35].

В 2003 г. Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии в согласительном документе ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact Asthma — Аллергический ринит и его влияние на астму) АГП были рекомендованы для лечения АР [36]. В соответствии с этим документом препарат, используемый для лечения АР, должен обладать сильной и селективной способностью блокировать  $H_1$ -рецепторы, быстрым и выраженным противоаллергическим эффектом, продолжительностью действия 24 ч и высокой эффективностью при продолжительном применении. Эффективность должна быть доказанной при всех видах АР, в отношении всех его симптомов у детей раннего возраста и пожилых людей. Препараты должны оказывать положительное влияние на БА, соответствовать высокому профилю терапевтической безопасности: не иметь атропиноподобного, седативного, кардиотоксического действия, негативного влияния на познавательные, психомоторные функции и коморбидные заболевания, не должны вызывать увеличения массы тела и взаимодействовать с пищей, лекарствами, транспортными белками, системой цитохромов P4503A (CYP3A).

Левоцетиризин — препарат, который отвечает всем требованиям по эффективности и безопасности. С начала 2000-х гг. проведено множество клинических исследований, доказывающих клиническую эффективность и безопасность левоцетиризина, отмечено его выраженное позитивное влияние на тяжесть течения АР и качество жизни пациентов.

В 2004 г. были опубликованы результаты слепого плацебо-контролируемого исследования, сравнившего клиническую эффективность левоцетиризина и дезлоратадина в группе больных, страдающих сезонным АР. В исследовании приняли участие 373 человека в возрасте от 16 лет с установленным диагнозом сезонного АР и сенсibili-

зацией к пыльце амброзии. Исследование проводилось в венской провокационной камере с исключением любых внешних факторов, которые могли повлиять на результат эксперимента. Провокация пыльцой амброзии проводилась с 8:00 до 15:00 в первый день (период 1), с 8:30 до 10:00 (период 2) и с 10:00 до 14:30 (период 3) во второй день исследования. Снижение проявления симптомов при приеме левоцетиризина было достигнуто через 1 ч. Дезлоратадин же показал такой результат лишь через 3 ч после приема. Продолжительность действия левоцетиризина также была дольше, чем у дезлоратадина [37].

Сообщалось еще о нескольких исследованиях, сравнивающих эффективность дезлоратадина и левоцетиризина. Во всех исследованиях оценивалось покраснение кожи, степень тяжести уртикарных высыпаний, зуд. Показано, что левоцетиризин значительно более эффективен в контроле аллергических реакций, чем дезлоратадин [38–43].

В некоторых сравнительных исследованиях сообщалось об эффективности дезлоратадина и левоцетиризина в отношении назальных симптомов у пациентов с АР [37, 40, 44–47].

Большинство сравнительных исследований дезлоратадина и левоцетиризина по оценке их влияния на носовые симптомы при АР представляют собой мелкомасштабные исследования с числом участников не более 30, за исключением исследования, проведенного Day et al. [44].

Важно отметить, что, несмотря на колоссальное количество исследований, проведенных более 10 лет назад, оценка клинической эффективности, безопасности и преимуществ данного препарата проводится до настоящего времени. В 2019 г. опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования сравнительной клинической эффективности дезлоратадина 5 мг и левоцетиризина 5 мг. В исследовании приняли участие 150 пациентов с сезонным АР и сенсibiliзацией к пыльце японского кедра. Было сформировано 3 группы: 50 человек принимали дезлоратадин, 50 — левоцетиризин и 50 — плацебо. Одну дозу исследуемого лекарственного средства вводили перорально в 9 ч вечера за день до воздействия пыльцы. Симптомы оценивались на следующий день с 9:00 до 12:00. Для оценки симптомов испытания проводились в провокационной камере. Клинические проявления сезонного АР оценивались при концентрации пыльцы в воздухе на уровне 8000 зерен/м<sup>3</sup>. Отличие по сумме баллов, согласно общей оценке носовых симптомов, от плацебо составило -2,42 ( $p < 0,0001$ ) для левоцетиризина и -1,66 ( $p < 0,01$ ) для дезлоратадина, что свидетельствует о том, что оба препарата были значительно более эффективными, чем плацебо, но без статистически значимой разницы между собой. В данном исследовании дезлоратадин и левоцетиризин достоверно контролировали носовые симптомы по сравнению с плацебо, левоцетиризин имел тенденцию контролировать носовые симптомы более эффективно, чем дезлоратадин [47].

Препарат Аллервэй — один из наиболее хорошо изученных, доступных и безопасных препаратов левоцетиризина. Дозировки взрослым и детям в возрасте старше 6 лет составляют 5 мг 1 раз/сут. Продолжительность лечения зависит от вида, длительности и течения симптомов. Левоцетиризин выводится преимущественно почками, практически не подвергаясь метаболизму в печени, и поэтому может применяться даже у пациентов с нарушениями функции печени. Для пациентов с почечной недостаточностью требуется коррекция дозы препарата [48].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, препарат левоцетиризин является одним из наиболее изученных антигистаминных препаратов. Проведено большое количество рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований с включением большого числа пациентов и выполненных на высоком уровне.

Установлена высокая эффективность применения левоцетиризина в стандартных терапевтических дозах (5 мг однократно в сутки), его безопасность при длительном применении (в течение 6 мес. и более). Данный препарат является перспективным лекарственным средством, расширяющим возможности врача и пациента при выборе оптимальной терапии АР.

Согласно инструкции к препарату Аллервэй (левоцетиризин) возможно его использование при беременности. Применение цетиризина, рацемата левоцетиризина, при беременности (более 1000 исходов беременностей) не сопровождалось пороками развития и внутриутробным и неонатальным токсическим воздействием. В исследованиях на животных не выявлено прямого или косвенного неблагоприятного влияния на течение беременности, эмбриональное и фетальное развитие, роды и постнатальное развитие [48]. При назначении левоцетиризина (Аллервэй) беременным следует соблюдать осторожность.

## Благодарность

Авторы и редакция благодарят компанию «Д-р Редди's Лабораторис Лтд» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

## Acknowledgement

The authors and Editorial Board are grateful to "Dr. Reddy's Laboratories Ltd." for providing full-text foreign articles required to write the review.

## Литература/References

1. Гущин И.С., Ильина Н.И., Польшер С.А. Аллергический ринит. Пособие для врачей. ГНЦ Институт иммунологии, РААКИ. М.; 2002. [Guschin I.S., Ilyina N.I., Polner S.A. Allergic rhinitis: a manual for doctors. Institute of immunology, RAACI. M.; 2002 (in Russ.).]
2. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines — 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950–958. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
3. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen. *Allergy.* 2008;(63):8–160.
4. Gregory C., Cifaldi M., Tanner L.A. Targeted intervention programs: creating a customized practice model to improve the treatment of allergic rhinitis in a managed care population. *Am J Manag Care.* 1999;5:485–496.
5. Носуля Е.В., Ким И.А. Современные стратегии лечения аллергического ринита. *Вестник оториноларингологии.* 2016;(2):74–76. [Nosulya E.V., Kim I.A. Current treatment strategies for allergic rhinitis. *Vestnik otolaringologii.* 2016;(2):74–76 (in Russ.).]
6. De Greve G., Hellings P.W., Fokkens W.J. et al. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:22. DOI: 10.1186/s13601-017-0157-8.
7. Amaral R., Fonseca J.A., Jacinto T. et al. Having concomitant asthma phenotypes is common and independently relates to poor lung function in NHANES 2007–2012. *Clin Transl Allergy.* 2018;8:13. DOI: 10.1186/s13601-018-0201-3.
8. Cingi C., Gevaert P., Mosges R. et al. Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force Report. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:17. DOI: 10.1186/s13601-017-0153-z.
9. ARIA in the pharmacy: management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *Allergy.* 2004;59(4):373–387. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2003.00468.x.
10. Carr W.W., Yawn B.P. Management of allergic rhinitis in the era of effective over-the-counter treatments. *Postgrad Med.* 2017;129(6):572–580. DOI: 10.1080/00325481.2017.1333384.
11. Lombardi C., Musicco E., Rastrelli F. et al. The patient with rhinitis in the pharmacy. A cross-sectional study in real life. *Asthma Res Pract.* 2015;1(1):4. DOI: 10.1186/s40733-015-0002-6.

12. Fromer L.M., Blaiss M.S., Jacob-Nara J.A. et al. Current Allergic Rhinitis Experiences Survey (CARES): Consumers' awareness, attitudes and practices. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(4):307–315. DOI: 10.2500/aap.2014.35.3766.
13. Bousquet J., Neukirch F., Bousquet P.J. et al. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(1):158–162. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.09.047.
14. Bousquet J., Annesi-Maesano I., Carat F. et al. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(6):728–732. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02274.x.
15. Bousquet P.J., Devillier P., Tadmouri A. et al. Clinical relevance of cluster analysis in phenotyping allergic rhinitis in a real-life study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;166(3):231–240. DOI: 10.1159/000381339.
16. Del Cuvillo A., Montoro J., Bartra J. et al. Validation of ARIA duration and severity classifications in Spanish allergic rhinitis patients — the ADRIAL cohort study. *Rhinology.* 2010;48(2):201–205. DOI: 10.4193/Rhin09.099.
17. Jauregui I., Davila I., Sastre J. et al. Validation of ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) classification in a pediatric population: the PEDRIAL study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(4):388–392. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2010.01108.x.
18. 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. DOI: 10.1016/S0091-6749(99)70370-2.
19. Gergen P.J., Turkeltaub P.C. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976–80 (NHANES II). *J Allergy Clin Immunol.* 1992;(90):579–588. DOI: 10.1016/0091-6749(92)90130-T.
20. Pedersen P.A., Weeke E.R. Asthma and allergic rhinitis in the same patients. *Allergy.* 1983;(38):25–29. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1983.tb00852.x.
21. Greisner W.A., Settiane R.J., Settiane G.A. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc.* 1998;(19):185–188. DOI: 10.2500/108854198778557836.
22. Guerra S., Sherrill D.L., Baldacci S. Rhinitis is an independent risk factor for developing cough apart from colds among adults. *Allergy.* 2005;(60):343–349. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00717.x.
23. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Haitov R.M., Ilyina N.I. *Allergologiya i immunologiya: nacional'noe rukovodstvo.* M.: GEOTAR-Media; 2009 (in Russ.).]
24. Cauwenberge P., Bachert C., Passalacqua G. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy.* 2000;55:116–134. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00526.x.
25. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С., Польшер С.А. Федеральные клинические рекомендации. Аллергический ринит. Российский аллергологический журнал. 2018;(4):43–53. [Ilyina N.I., Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Polner S.A. *Federal Clinical Recommendations. Allergic rhinitis.* Russian Journal of Allergy. 2018;(4):43–53 (in Russ.).]
26. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология: руководство для врачей. М.: Миклош; 2002. [Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. *Clinical Rhinology: A Guide for Physicians.* M.: Miklosh; 2002 (in Russ.).]
27. Лопатин А.С. Ринит. М.: Литера; 2010. [Lopatin A.S. *Rhinitis.* M.: Litera; 2010 (in Russ.).]
28. Bousquet J., Schünemann H.J., Hellings P.W. et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:367–374. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.025.
29. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;(108):147–334. DOI: 10.1067/mai.2001.118891.
30. Лусс Л.В., Ильина Н.И. Антигистаминные препараты в общеклинической практике. Вопросы и ответы. М.: Медицинское информационное агентство; 2017. [Luss L.V., Ilyina N.I. *Antihistamines in general clinical practice. Questions and answers.* M.: Medical News Agency; 2017 (in Russ.).]
31. Church M., Church D. Pharmacology of antihistamines. *Indian J dermatol.* 2013;(58):219–224. DOI: 10.4103/0019-5154.110832.
32. Ino H., Shiramoto M., Eto T et al. Levocetirizine Oral Disintegrating Tablet: A Randomized Open-Label Crossover Bioequivalence Study in Healthy Japanese Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020 Mar 20. DOI: 10.1002/cpdd.791. [Epub ahead of print].
33. Cheng Y., Lin B.J., Guo J.H. et al. The Effect Of Food On The Pharmacokinetic Properties And Bioequivalence Of Two Formulations Of Levocetirizine Dihydrochloride In Healthy Chinese Volunteers. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:3625–3634. DOI: 10.2147/DDDT.S215316.
34. Сидорович О.И. Эффективность и безопасность терапии антигистаминными препаратами у детей школьного возраста. Российский аллергологический журнал. 2019;(1):79–84. DOI: 10.36691/RAJ.2019.1-1.53228. [Sidorovich O.I. The efficacy and safety of antihistamine therapy in schoolage children. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2019;(1):79–84 (in Russ.).] DOI: 10.36691/RAJ.2019.1-1.53228.
35. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А. Левоцетиризин: современные аспекты применения при аллергических заболеваниях с точки зрения доказательной медицины. *Лечащий врач.* 2010;5:62–75. [Astafeva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N., Perfilova I.A. *Levocetirizine: current aspects of use in allergic diseases from the point of view of evidence-based medicine.* *Lechashchiy vrach.* 2010;5:62–75 (in Russ.).]

36. Bousquet J., Van Cauwenberge P., Bachert C. et al. Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). Allergy.* 2003;(58):192–197. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2003.00054.x.
37. Deruaz C., Leimgruber A., Berney M. et al. Better protects than desloratadine in a nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;(113):669–676. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.01.773.
38. Denham K.J., Boutsiouki P., Clough G.F., Church M.K. Comparison of the effects of desloratadine and levocetirizine on histamine-induced wheal, flare and itch in human skin. *Inflamm Res.* 2003;52(10):424–427. DOI: 10.1007/s00011-003-1193-5.
39. Purohit A., Melac M., Pauli G., Frossard N. Twenty-four-hour activity and consistency of activity of levocetirizine and desloratadine in the skin. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56(4):388–394. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.01897.x.
40. Passalacqua G., Guerra L., Compalati E. et al. Comparison of the effects in the nose and skin of a single dose of desloratadine and levocetirizine over 24 hours. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004;135(2):143–147. DOI: 10.1159/000080657.
41. Popov T.A., Dumitrascu D., Bachvarova A. et al. A comparison of levocetirizine and desloratadine in the histamine-induced wheal and flare response in human skin in vivo. *Inflamm Res.* 2006;55(6):241–244. DOI: 10.1007/s00011-006-0075-z.
42. Frossard N., Strolin-Benedetti M., Purohit A., Pauli G. Inhibition of allergen-induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratadine. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(2):172–179. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.03009.x.
43. Bulca S., Bayramgürler D., Odyakmaz Demirsoy E. et al. Comparison of effects of 5 and 10 mg oral desloratadine and levocetirizine on histamine-induced wheal and flare response in healthy volunteers. *J Dermatolog Treat.* 2013;24(6):473–476. DOI: 10.3109/09546634.2013.777152.
44. Day J.H., Briscoe M.P., Rafeiro E., Ratz J.D. Comparative clinical efficacy, onset and duration of action of levocetirizine and desloratadine for symptoms of seasonal allergic rhinitis in subjects evaluated in the Environmental Exposure Unit (EEU). *Int J Clin Pract.* 2004;58(2):109–118. DOI: 10.1111/j.1368-5031.2004.0117.x.
45. Ciprandi G., Cirillo I., Vizzaccaro A., Tosca M.A. Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(6):958–964. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.01960.x.
46. Lee D.K., Gardiner M., Haggart K. et al. Comparative effects of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine on nasal adenosine monophosphate challenge in patients with perennial allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(4):650–653. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.1904.x.
47. Ciprandi G., Cirillo I., Vizzaccaro A. et al. Desloratadine and levocetirizine improve nasal symptoms, airflow, and allergic inflammation in patients with perennial allergic rhinitis: a pilot study. *Int Immunopharmacol.* 2005;5(13–14):1800–1808. DOI: 10.1016/j.intimp.2005.05.008.
48. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Аллервей. URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e56ce6e7-bc3c-45b9-986a-d9a9811c2500&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e56ce6e7-bc3c-45b9-986a-d9a9811c2500&t=). Дата обращения: 17.02.2020. [Instructions for use of the drug for medical use of Allerway. URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e56ce6e7-bc3c-45b9-986a-d9a9811c2500&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e56ce6e7-bc3c-45b9-986a-d9a9811c2500&t=). Access date: 17.02.2020 (in Russ.).]

#### Сведения об авторах:

Шартанова Наталья Валерьевна — д.м.н., заведующая поликлиническим отделением, ORCID iD 0000-0002-1197-9002; Глушкова Евгения Федоровна — врач аллерголог-иммунолог поликлинического отделения, ORCID iD 0000-0002-4908-6146;

Сидорович Ольга Игоревна — к.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения, ORCID iD 0000-0003-1000-0664.

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, корп. 2.

**Контактная информация:** Глушкова Евгения Федоровна, e-mail: [glushkovaef@gmail.com](mailto:glushkovaef@gmail.com). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 25.03.2020.

#### About the authors:

Nataliya V. Shartanova — MD, PhD, Head of the Outpatient Department, ORCID iD 0000-0002-1197-9002;

Evgeniya F. Glushkova — MD, allergist and immunologist of the Outpatient Department, ORCID iD 0000-0002-4908-6146;

Ol'ga I. Sidorovich — MD, PhD, Senior Researcher of the Research Consultative Department, ORCID iD 0000-0003-1000-0664.

NRC Institute of Immunology. 24, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation.

**Contact information:** Evgeniya F. Glushkova, e-mail: [glushkovaef@gmail.com](mailto:glushkovaef@gmail.com). **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 25.03.2020.



# Мурамилпептиды: механизмы действия, клиническая эффективность и перспективы применения в медицине

Т.П. Маркова, Д.Г. Чувиров, Л.Г. Ярилина, Е.В. Кожина

Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

Иммунотропные препараты — лекарственные средства, оказывающие влияние на основные звенья иммунной системы или выработку цитокинов. Их применение началось с 1960-х гг. Большой выбор иммунотропных препаратов требует определять показания к назначению на основании их механизма действия. Клинические эффекты иммунотропных препаратов в комплексном лечении связаны со снижением продолжительности и тяжести инфекций, уменьшением потребности в антибиотиках. Один из новых препаратов, Полимурамил (комбинация глюкозаминилмурамилтрипептида, глюкозаминилмурамилтетрапептида и димера глюкозаминилмурамилтетрапептида) — агонист паттернраспознающих рецепторов, активатор фагоцитов, естественных киллеров и естественных киллеров, имеющих признаки Т-лимфоцитов, TLR4-рецепторов, синтеза регуляторных цитокинов, специфический лиганд NOD1- и NOD2-рецепторов, — в комплексном лечении усиливает противoinфекционную защиту, воздействуя как на местный, так и на врожденный иммунитет при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях (абсцессы, флегмоны, фурункулы, парапроктит) у больных с вторичной иммунной недостаточностью и при генетически детерминированных иммунодефицитах (аиммуноглобулинемии и гипоиимуноглобулинемии). Полимурамил позволяет разработать новые терапевтические подходы к коррекции иммунодефицитных состояний.

**Ключевые слова:** мурамилпептиды, мукозальный иммунитет, врожденный иммунитет, иммуномодуляция, гнойные инфекции мягких тканей, перипанальные свищи.

**Для цитирования:** Маркова Т.П., Чувиров Д.Г., Ярилина Л.Г., Кожина Е.В. Мурамилпептиды: механизмы действия, клиническая эффективность и перспективы применения в медицине. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(1):31–37. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-31-37.

## Muramyl peptides: mechanisms of action, clinical efficacy, and future applications in medicine

T.P. Markova, D.G. Chuvirov, L.G. Yarilina, E.V. Kozhinova

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

Immunotherapeutic agents are the type of drugs modifying main components of immune system or cytokine production. Their use began in 1960s. Considering wide range of immunotherapeutic agents, indications should be addressed based on the mechanisms of their action. Clinically, immunotherapeutic agents (as a part of complex treatment) reduce the duration and severity of infection diseases as well as the need for antibiotics. Among novel agents, polymuramyl (combination of glucosamine muramyl tripeptide, glucosamine muramyl tetrapeptide, and glucosamine muramyl tripeptide dimer) is of interest. This agent is a specific ligand of NOD1 and NOD2 receptors and an agonist of pattern-recognizing receptors — an activator of the production of regulatory cytokines, phagocytes, natural killer cells and natural killer T cells (a group of T cells sharing properties of both natural killer cells and T cells), TLR4-receptors. Polymuramyl as a part of complex treatment promotes anti-infectious protection affecting both local and innate immunity in chronic infectious inflammatory disorders (i.e., abscess, phlegmon, furuncle, paraproctitis etc.) in patients with secondary immunodeficiency and genetically determined immunodeficiency disorders (aglobulinemia, hypoglobulinemia). Polymuramyl is a novel therapeutic modality to correct immunodeficiency disorders.

**Keywords:** muramyl peptides, mucosal component, innate immunity, immunomodulation, purulent infections of soft tissues, perianal fistulas.

**For citation:** Markova T.P., Chuvirov D.G., Yarilina L.G., Kozhinova E.V. Muramyl peptides: mechanisms of action, clinical efficacy, and future applications in medicine. Russian Medical Review. 2020;4(1):31–37. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-31–37.

## ИММУНОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ. КЛАССИФИКАЦИИ

Иммунотропные препараты относятся к лекарственным средствам, оказывающим влияние на различные звенья иммунной системы или выработку цитокинов. Классификации иммунотропных препаратов предла-

гали разные авторы: Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин (1996), Р.И. Сепиашвили (2000), И.В. Нестерова и соавт. (2002), Т.П. Маркова (2003, 2014) [1–4].

В таблице 1 приведена классификация Р.М. Хаитова иммунотропных препаратов с учетом их происхождения [5] и указаны наиболее известные из них.

**Таблица 1.** Классификация иммуотропных препаратов по основному механизму действия**Table 1.** Classification of immunotherapeutic agents based on the key mechanism of action

Группа Group	Подгруппа Subgroup	Название Name
<b>Иммуностимуляторы с преимущественной активностью в отношении врожденной иммунной системы</b> Immunostimulators affecting predominantly innate immune system	<b>Рекомбинантные ростовые факторы клеток врожденной иммунной системы</b> Recombinant growth factors of innate immune cells	<b>Молграмостим, филграстим и др.</b> Molgrastim, filgrastim etc.
	<b>Агонисты паттернраспознающих рецепторов – активаторы фагоцитов</b> Agonists of pattern-recognizing receptors – phagocyte activators	<b>Полимурамил, Липоид</b> Polymuramyl, Licopid
	<b>Агонисты паттернраспознающих рецепторов – индукторы интерферонов</b> Agonists of pattern-recognizing receptors – interferon inducers	<b>Имихимод, Иммуномакс</b> Imiquimod, Immunomax
	<b>Прочие индукторы интерферонов</b> Other interferon inducers	<b>Тилорон, Кагоцел и др.</b> Tilorone, Kagocel etc.
	<b>Рекомбинантные интерфероны</b> Recombinant interferons	<b>Препараты интерферона альфа, бета, гамма</b> Interferon alpha, beta, and gamma preparations
	<b>Прочие рекомбинантные цитокины</b> Other recombinant cytokines	<b>Препараты интерлейкина-1</b> Interleukin (IL)-1 preparations
<b>Иммуностимуляторы с преимущественной активностью в отношении адаптивной иммунной системы</b> Immunostimulators affecting predominantly adaptive immune system	<b>Рекомбинантные ростовые факторы клеток адаптивной иммунной системы</b> Recombinant growth factors of adaptive immune cells	<b>Препараты интерлейкина-2, интерлейкина-7</b> IL-2 and IL-7 preparations
	<b>Тимические пептиды и их аналоги</b> Thymic peptides and their analogues	<b>Тактивин, Тималин, Иммунотим и др.</b> Tactivin, Thymalin, Immunothym, etc.
	<b>Моноклональные антитела – антагонисты ингибиторных молекул</b> Monoclonal antibodies – antagonists of inhibitory molecules	<b>Ритуксимаб, алемтузумаб и др.</b> Rituximab, alemtuzumab, etc.
	<b>Костномозговые пептиды</b> Bone marrow peptides	<b>Миелопид*</b> Myelopide*
<b>Иммуностимуляторы со смешанной активностью</b> Immunostimulators with mixed activity	<b>Стимуляторы ранних этапов кроветворения</b> Stimulators of early stages of hematopoiesis	<b>Натрия нуклеинат</b> Sodium nucleinate
	<b>Вакцина БЦЖ</b> Calmette-Guérin bacillus vaccine	-
	<b>Поливалентные лизаты бактерий и вирусов</b> Bacterial and viral polyvalent lysates	<b>Имудон ИРС 19</b> Imudon IRS-19
	<b>СрG-олигодезоксинуклеотиды</b> CpG oligodeoxynucleotides	<b>Промун*</b> Promun*
<b>Иммуностимуляторы/иммуномодуляторы с преимущественно антиоксидантной и детоксицирующей активностью</b> Immunostimulators/immunomodulators with predominant antioxidant and detoxing activity	-	<b>Полиоксидоний</b> Polyoxidonium
<b>Иммуностимуляторы/иммуномодуляторы с неуточненным механизмом действия</b> Immunostimulators/immunomodulators with unclear mechanism of action	-	<b>Препараты эхинацеи, гомеопатические препараты</b> Echinacea preparations, homeopathy

\*В настоящее время препарат в России не зарегистрирован. / \*Not approved in Russian Federation.

Одним из первых официальных иммуотропных препаратов можно считать левамизол. Механизм действия и возможности его применения в медицине интенсивно изучались в 1960–1970-х гг. Тимические пептиды и их аналоги были созданы и исследованы в 1970–1980-х гг. Ряд препаратов имеют историческое значение, например миелопид, нуклеинат натрия [1–4]. Современные исследования уделяют боль-

шое внимание врожденному и мукозальному иммунитету и разработке новых иммуотропных препаратов.

## МЕСТНЫЙ ИММУНИТЕТ И ПАТОГЕНЫ

Углубленное изучение иммуотропных препаратов открывает новые аспекты механизма их действия и влияния

на патогенез иммунозависимых заболеваний. Особенности мукозального и врожденного иммунитета, включая сигнальные рецепторы врожденного иммунитета (паттерн-распознающие, *pattern-recognition receptors* — PRR) и их взаимодействие с патогенами, лекарствами (антибиотиками, иммуноотрипными препаратами), имеют значение для поддержания защитной функции слизистых. Проникновение патогенов в организм человека чаще происходит через слизистые (респираторного и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочеполовой системы), поврежденную или воспаленную кожу. Борьба с патогенами осуществляется с участием лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми и кожей — MALT (*mucosal-associated lymphoid tissue*). В зависимости от того, где анатомически размещается та или иная барьерная ткань, различают: TALT — носоглотка, евстахиева труба, ухо; NALT — носовая полость, ротоглотка, конъюнктивы; BALT — трахея, бронхи, легкие, молочные железы; GALT — пищевод, желудок, тонкий кишечник и проксимальные отделы урогенитального тракта, дистальные отделы урогенитального тракта; SALT — кожа (дерма). MALT — наибольшая по площади (400 м<sup>2</sup>) часть структур местного иммунитета, где вырабатывается в 200–300 раз больше специфических антигенов и сконцентрировано 50% иммунокомпетентных клеток. Для защитной функции слизистых также важен качественный состав слизи, в которую входят микробиота, кератин, дефензины — противомикробные пептиды, секреторный иммуноглобулин А (sIgA). В слизи происходит уничтожение патогенов, что препятствует их проникновению через слизистые, так называемая «неиммунная элиминация» [6, 7].

Взаимодействие бактериальных антигенов с TLR-рецепторами на поверхности дендритных клеток приводит к созреванию, активации дендритных клеток и их миграции в лимфатические узлы. Презентация антигенов дендритными клетками Т- и В-клеткам сопровождается синтезом цитокинов, пролиферацией Т-хелперов и В-лимфоцитов, затем происходит синтез специфических иммуноглобулинов, особенно IgA и sIgA, защищающих слизистые. Уничтожение патогенов может осуществляться фагоцитами и клетками — естественными киллерами (ЕК-клетками) [8, 9].

Антитела обеспечивают процесс опсонизации поступающих в организм патогенных микроорганизмов, что облегчает поглощение и уничтожение патогенов фагоцитами, позволяет снизить частоту, продолжительность и тяжесть инфекционных заболеваний. Фагоциты имеют специфические рецепторы для IgG и IgA, что облегчает фагоцитоз патогенов, покрытых антителами, и уничтожение их с помощью ферментов фагосом. Патогены и специфические IgM, синтезируемые на раннем этапе иммунного ответа, активируют компоненты комплемента C3b и C4b, усиливающие опсонизацию. Фагоциты имеют рецепторы для этих компонентов комплемента, а также компонента C5, который способен активировать и усиливать фагоцитоз, приводящий к уничтожению патогена [8, 9].

За счет циркуляции цитокинов, IgA и sIgA, действия закона «хоминга» для иммунокомпетентных клеток происходит активация местного и системного иммунитета, поддерживается гомеостаз и осуществляется защита организма [6–9].

## ИММУНОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ. ВЛИЯНИЕ НА ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

Изучение механизмов развития врожденного иммунитета было ознаменовано присуждением Нобелевской пре-

мии в 2011 г. и привело к открытию сигнальных рецепторов sPRR (*signal pattern recognizing receptors*), взаимодействие которых с патогенами активирует сначала врожденный, а затем адаптивный иммунитет, обеспечивая полноценную противоифекционную защиту. Среди sPRR-рецепторов в настоящее время различают TOLL-подобные (TLR, NLR, NOD1 и NOD2) и RIG-подобные (RLR, RIG-1 и MDA-5). NLR взаимодействуют с бактериальными, RLR — с вирусными возбудителями внутриклеточно [10, 11]. У млекопитающих описаны и изучены 15 TLR-рецепторов, расположенных на мембране, в цитоплазме, в эндосомах нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов, дендритных, эпителиальных и эндотелиальных клеток [6, 12, 13]. У большинства микроорганизмов есть структуры, называемые патоген-ассоциированными молекулярными образцами (*pathogen-associated molecular pattern*, PAMP), к ним можно отнести липополисахариды (ЛПС), липотейхоевые кислоты, маннаны, бактериальную ДНК, двухспиральную РНК вирусов, глюканы грибов. PAMP распознаются сигнальными рецепторами sPRR и индуцируют развитие Т-хелперов 1 или 2 типа (Th1 или Th2). Действие Th1 связано с клеточным ответом цитотоксических Т-клеток, макрофагов против внутриклеточных патогенов (вирусы, микоплазмы, хламидии), паразитов, клеток опухоли и сопровождается синтезом интерферона- (ИФН), интерлейкина ИЛ-12. При иммунном ответе с участием Th2 происходит преобразование В-лимфоцитов в плазматические клетки, синтез специфических иммуноглобулинов и цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13. У здоровых людей синтезируются IgM, IgG, IgA, а при аллергических заболеваниях — IgE [14].

Отмечается интерес к проведению исследований по разработке препаратов, активирующих врожденный иммунитет, переключение синтеза IgE на синтез Ig других классов, действия Th2 на действие Th1 при иммунном ответе. Известен препарат глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) — агонист паттернраспознающих рецепторов, активатор фагоцитов, специфический лиганд NOD2-рецептора, активатор фактора транскрипции NF- $\kappa$ B и регулятор синтеза цитокинов (повышает уровень ИФН, снижает уровень ИЛ-4) [15, 16]. Показана эффективность ГМДП при воспалительных, опухолевых, аллергических заболеваниях [16]. За рубежом получен синтетический аналог пептидогликана — ромуртид (препарат не зарегистрирован в России) [17].

Выделение фрагментов пептидогликана клеточной стенки грамотрицательных бактерий *Salmonella typhi* привело к созданию нового препарата Полимурамил в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Полимурамил активирует цитоплазматические рецепторы врожденного иммунитета NOD1 и NOD2. Мурамилпептиды у здоровых людей как продукты распада клеточной стенки резидентных и транзитных бактерий в ЖКТ попадают в кровь, органы и ткани и обеспечивают биологический и физиологический тренинг иммунной системы [18].

Химические свойства Полимурамила связаны с наличием в его составе альдегидной, карбоксильной и аминокислотной групп, он устойчив при pH от 3 до 11 в течение длительного времени. Препарат выпускается в жидком виде, расфасован в ампулы по 0,5 мл (200 мкг активного вещества), представляет собой прозрачную бесцветную жидкость. Полимурамил не обладает митогенным эффектом, не влияет на пролиферативную активность мононуклеаров, стимулированных фитогемагглютинином. На функциональную активность ЕК-клеток препарат оказывает сти-

мулирующий эффект в дозах 1 мкг/мл, 100 нг/мл и 10 нг/мл. При применении больших доз, 100 мкг/мл и 10 мкг/мл эффекта не наблюдалось. В концентрациях 1, 10 и 100 мкг/мл индуцировалась продукция цитокинов ИЛ-12p70 (активатор Т-клеток), фактора некроза опухоли (ФНО-) и ИЛ-6 *in vitro* макрофагами и дендритными клетками [19, 20].

Возможно, под влиянием мурамилпептидов происходит эпигенетическое репрограммирование клеток врожденного иммунитета или поддержание «тренированного иммунитета» для борьбы с патогенами в организме [19, 20].

Показано, что под влиянием Полимурамила (аналогично действию ЛПС) дендритные клетки синтезируют провоспалительные цитокины ФНО-, ИЛ-6. Незрелые дендритные клетки вырабатывают небольшое количество ФНО-, ИЛ-6, а Полимурамил способствует созреванию клеток и дополнительно стимулирует синтез ИЛ-8, ССЛ5, МIP-1 (macrophage inflammatory protein 1 — макрофагальный белок воспаления 1). Снижение у дендритных клеток способности синтезировать ИЛ-1 приводит к снижению синтеза ФНО-, что возможно при различных заболеваниях [18, 19]. Показана неэффективная трансляция мРНК ФНО- под действием мурамилдипептида (агонист рецептора NOD2) на моноцитарно-макрофагальную линию клеток MAC6. Экспрессия ФНО- регулируется на стадии транскрипции фактором NF- $\kappa$ B и на стадии трансляции — серин-треониновой киназой МК-2, которая активируется киназой p38. TLR4 рецептор ЛПС может активировать оба пути активации ФНО-. Мурамилдипептид может взаимодействовать с рецептором NLRP3, что приводит к сборке инфламасомы и активации каспазы-1, фермент превращает про-ИЛ-1 в активный ИЛ-1, который активирует киназу МК-2 и p38. Киназа МК-2 усиливает трансляцию цитокинов, включая ФНО-, ИЛ-6, ИЛ-8. Блокада синтеза ИЛ-1 соответственно подавляет синтез других цитокинов, что важно для понимания патогенеза воспаления при заболеваниях. Рекомбинантный ИЛ-1 связывается с рецепторами с меньшей аффинностью, чем естественный цитокин [18, 19, 21].

## РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИМУРАМИЛА

По данным Н.П. Ермошиной, Е.Е. Жильцовой (2013), при добавлении Полимурамила к лечению джозамицином у 14 из 15 больных с хронической пиодермией отмечен полный регресс воспаления, а у 8 из них наблюдалась полная эпителизация. В группе сравнения, получавшей только джозамицин, состояние клинической ремиссии было достигнуто у 2 из 13 пациентов, тогда как полная эпителизация не была достигнута ни у одного из них. В общем анализе крови произошли следующие изменения: нормализация количества лейкоцитов — у 2 пациентов, значительная тенденция к их снижению — у 5, повышение по сравнению с исходными данными — у 2, нормализация количества эозинофилов — у 1, повышение с 5 до 7% эозинофилов — у 1, нормализация палочкоядерных лейкоцитов — у 2, нормализация сегментоядерных (с/я) лейкоцитов — у 1 (у остальных пациентов наблюдалась тенденция к снижению с/я лейкоцитов от 62 до 53%), нормализация количества лимфоцитов — у 3 пациентов с лимфопенией и тенденция к повышению — у 3 пациентов с лимфоцитозом, нормализация показателей — у 6 пациентов с моноцитозом в исходе, моноцитоз — у 4 пациентов с нормальными показателями до лечения, нормализация СОЭ — у 7. В группе сравнения,

не получавшей Полимурамил, изменения были следующими: сохранявшийся лейкоцитоз — у 1 пациента, повышение с/я лейкоцитов — у 8, лимфоцитоз — у 5, моноцитоз — у 6. Динамика иммунологических показателей не была достоверной, в целом отмечалась нормализация или повышение количества CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, ЕК-клеток, бактерицидности нейтрофильных лейкоцитов, уровня IgG, IgM, снижение индуцированной хемилюминесценции, фагоцитарного индекса по процентному содержанию нейтрофилов и моноцитов. В результате комплексного лечения с Полимурамилем клинический эффект отмечен у 86,7%, а в группе сравнения — у 60% пациентов. Переносимость Полимурамила была хорошей, лишь у 1 больного отмечена болезненность в месте инъекций [22].

М.В. Пашенков и соавт. провели открытое плацебо-контролируемое исследование на больных в возрасте 18–75 лет с гнойно-хирургическими инфекциями (абсцесс, карбункул, фурункул, флегмона). Группа из 30 больных получала Полимурамил по 200 мкг внутримышечно в течение 5 дней в комплексе со стандартной терапией (хирургическое лечение, антибиотики, перевязки с антисептическими растворами и мазью диоксометилтетрагидропиримидин + хлорамфеникол). Группа сравнения (30 больных) получала стандартную терапию. У всех до начала лечения была повышена функциональная активность фагоцитов, после лечения снижались показатели внутриклеточной бактерицидной активности, фагоцитарный индекс, зимозан-индуцированная хемилюминесценция, индекс стимуляции. Внутриклеточная бактерицидность, фагоцитарный индекс нейтрофилов, зимозан-индуцированная хемилюминесценция, уровень сывороточного IgM у больных, получавших Полимурамил, были достоверно выше, чем в группе сравнения. У получавших Полимурамил на 2 дня быстрее нормализовалась температура ( $p < 0,05$ ), но сроки нахождения в стационаре и получения антибиотика в группах были сходными. После окончания курса Полимурамила у 30 пациентов отмечен регресс воспаления, а в группе сравнения улучшение наступило только у 21 из 30 пациентов ( $p < 0,05$ ). Получавшие Полимурамил пациенты субъективно отметили улучшение сна, снижение дискомфорта. Повышение уровня сывороточного IgM важно, т. к. он обладает активностью при уничтожении внеклеточной инфекции. Хорошая эффективность лечения (исчезновение клинических проявлений, регрессия очагов поражения на 75% и более) отмечены у 83,3% получавших препарат и у 56,7% пациентов группы сравнения (разница достоверна). Таким образом, назначение Полимурамила в комплексном лечении больных с гнойно-хирургическими инфекциями ускоряет уменьшение симптомов воспаления, процессы эпителизации в очаге поражения, нормализацию температуры [23].

Хронический парапроктит — заболевание, при котором в 15–30% случаев отмечено формирование параректальных свищей, при этом оперативное лечение в 7–30% не дает положительных результатов. Из 48 больных с хроническим парапроктитом, госпитализированных в колопроктологическое отделение, 28 больных после хирургического вмешательства получали противовоспалительную терапию, анальгетики, перевязки. Дополнительно 20 больным вводили Полимурамил по 200 мкг внутримышечно в течение 5 дней. У получавших Полимурамил отмечена коррекция дисбаланса CD3<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup> и CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>-клеток. Сохранялся дисбаланс ЕК и CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-клеток. Клинически у этих пациентов наблюдались ускоренные очищение ра-

невой поверхности, формирование грануляций, эпителизация, уменьшалось воспаление, сокращались сроки госпитализации. На 10-е сут воспалительные изменения в ране (гиперемия, отек) в группе, получавшей препарат, наблюдались у 6,5%, а в группе сравнения — у 18,7% пациентов, формирование грануляций в ране наблюдалось у 92,3% и 77,8% больных соответственно [24].

В другом исследовании 30 больных 18–65 лет с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей (абсцессы, флегмоны кожи и подкожной клетчатки) без сопутствующей патологии были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту и клинико-лабораторным проявлениям патологии. Доминирующим инфекционным агентом, высеваемым из раневого экссудата, являлся *Staphylococcus aureus*. У всех больных были измерены линейные размеры раны (длина, ширина, глубина) и рассчитана площадь до и после лечения. Стандартное лечение включало хирургическое вмешательство, противовоспалительную и антибактериальную терапию, перевязки (группа сравнения). Основная группа дополнительно получала Полимурамил по 200 мкг внутримышечно в течение 5 дней. У этих больных отмечено более выраженное повышение числа моноцитов через 5 дней, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Количество тромбоцитов достоверно повышалось в обеих группах. Количество  $CD3^+CD16^+CD56^+$  ТЕК-клеток достоверно повышалось через 5 дней у пациентов, получавших Полимурамил. Количество  $CD3^+CD16^+CD56^+$  ЕК-клеток повышалось через 5 дней у пациентов, не получавших препарат ( $p < 0,05$ ). У больных, получавших Полимурамил, количество  $CD3^+CD16^+CD56^+$  ЕК-клеток изначально было в пределах нормы и через 5 дней достоверно не менялось. Можно отметить повышение бактерицидной активности лейкоцитов в обеих группах после лечения ( $p > 0,05$ ). Повышение поглотительной активности нейтрофилов через 5 дней было достоверным у получавших Полимурамил. Повышение количества тромбоцитов рассценивается положительно в связи с синтезом ранозаживляющего фактора роста. Площадь раны и ее глубина через 5 дней наблюдения были достоверно меньше у пациентов, получавших Полимурамил [25].

В исследовании О.И. Летяевой и соавт. (2018) изучена динамика уровня цитокинов у больных с хронической пиодермией, получавших Полимурамил. Группа из 35 мужчин в возрасте 23–55 лет с хронической пиодермией (остеофолликулит, фолликулит, сикоз, фурункулез) и 2–3 рецидивами в год были рандомизированно разделены на 2 группы: 1-я группа (17 человек) получала стандартное лечение, 2-я группа (18 человек) дополнительно к стандартному лечению получала Полимурамил по 200 мкг внутримышечно в течение 5 дней. Длительность наблюдения составила 6 мес. У пациентов, получавших Полимурамил, наблюдали ускорение регрессии клинических проявлений и индукцию стойкой ремиссии. Через 6 мес. не отмечалось пустул/фурункулов у 9 пациентов из получавших Полимурамил, и только у 3 пациентов из группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Уровень ИФН и ИЛ-4 начинал снижаться с 14-го дня наблюдения, через 6 мес. снижение ИФН, ИЛ-4, ИЛ-8 и ИЛ-10 оставалось достоверным у пациентов, получавших Полимурамил, при этом в группе сравнения динамика показателей не была достоверной. Через 6 мес. в обеих группах сохранялось достоверное снижение уровня ФНО-. Снижение уровня цитокинов связано с уменьшением воспаления и выраженности клинических проявлений [26].

Интересные результаты получены при назначении Полимурамила по 200 мкг внутримышечно через день № 5 в комплексном лечении больных с X-сцепленной агаммаглобулинемией и гипогаммаглобулинемией (общая вариабельная иммунная недостаточность), получавших заместительную терапию иммуноглобулинами (ВВИГ) внутривенно в дозе 0,4 г/кг веса. Полимурамил вводили пациентам, если заместительная терапия ВВИГ была недостаточной и полностью не купировала клинические проявления хронических заболеваний и респираторных инфекций (отиты, синуситы, бронхиты, пиелонефриты, патология ЖКТ). Через 3 мес. после введения Полимурамила у больных отмечено повышение количества активированных  $CD3^+HLA-DR^+$ -клеток с  $7,01 \pm 1,07\%$  до  $19 \pm 4,06\%$  и  $CD8^+HLA-DR^+$ -клеток с  $6,3 \pm 1,17\%$  до  $18,9 \pm 4,04\%$ . Отмечено повышение экспрессии TLR-рецепторов на моноцитах и  $TLR4^+$ -клеток с  $21,2 \pm 2,3\%$  до  $43,7 \pm 3,81\%$ . Не отмечалось повышения показателя спонтанного теста восстановления нитросинего тетразолия [27, 28]. Применение заместительной терапии ВВИГ и Полимурамила курсами каждые 3 мес. в течение года обеспечило существенный клинический эффект в виде трехкратного снижения частоты обострений очагов хронических инфекций и сокращения потребности в применении антибиотиков на 70% [29].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие клинической иммунологии и новые технологии позволили создать инновационные иммуностропные препараты, оказывающие преимущественное воздействие на местный и врожденный иммунитет. Одним из таких препаратов является Полимурамил — агонист паттернраспознающих рецепторов, активатор фагоцитов, ЕК и ЕКТ-клеток,  $TLR4^+$ -клеток, синтеза регуляторных цитокинов, специфический лиганд NOD1- и NOD2-рецепторов. Полимурамил в комплексном лечении демонстрирует возможности усиления противоинфекционной защиты, включая как местный, так и врожденный иммунитет при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях (абсцессы, флегмоны, парапроктит) у больных с вторичной иммунной недостаточностью и при генетически детерминированных иммунодефицитах (аиммуноглобулинемия и гипоиммуноглобулинемия). Полимурамил является новым достижением в создании иммуностропных препаратов и понимании иммунопатогенеза противоинфекционной защиты.

## Благодарность

Публикация осуществлена при поддержке компании ООО «Корус Фарм» в соответствии с внутренней политикой и действующим законодательством РФ. ООО «Корус Фарм», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные отношения к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Корус Фарм» может отличаться от мнения авторов и редакции.

## Acknowledgement

The publication is supported by LLC «Corus Pharm» according to the internal policy and existing legislation. LLC «Corus Pharm», its employees or representatives did not participate in the writing of this paper and are not responsible for either content or any financial or other agreements with third parties regarding this paper. LLC «Corus Pharm» view can be different from that of the authors and Editorial Board.

## Литература

- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения. Клиническая медицина. 1996;74(8):7–12.
- Маркова Т.П. Часто болеющие дети. Взгляд иммунолога. М.: ТОРУС ПРЕСС; 2014.
- Нестерова И.В., Старченко А.А., Иванова С.А., Симбирцев А.С. Иммуноterapia и иммунотропные препараты. Справочник по иммунотерапии для практического врача. М.: Диалог; 2002.
- Сепиашвили Р.И. Классификация и основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике. Аллергология и иммунология. 2002;3(3):325–331.
- Иммунотерапия: руководство для врачей. Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллханова, А.Е. Шульженко. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
- Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия. РМЖ. 2018;8(1):19–27.
- Tricarico D., Variccio A., d'Ambrozio C. Prevention of recurrent upper respiratory tract infections in a community of cloistered nuns using a new immunostimulating bacterial lysate». *Arzneim-forsch/drug*. 2004;54(1):52–63. DOI: 10.1055/s-0031-1296937.
- Falchetti R. Ismigen effects on human lymphocytes. American College of Chest Physicians: Italian chapter. National Meeting. Naples/Italy. 20–22 June 2002.
- Garret W.S., Gordon J.L., Glimcher L.H. Homeostasis and inflammation in the intestine. *Cell*. 2010;140:859–870. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.023.
- Yoneyama M., Fujita T. Function of RIG-1-like receptors in antiviral innate immunity. *J Biol Chem*. 2007;282(21):15315–15318. DOI: 10.1074/jbc.R700007200.
- Girardin S.E., Travassos L.H., Herve M. et al. Peptidoglycan molecular requirements allowing detection by NOD1 and NOD2. *J Biol Chem*. 2003;278(43):41702–41708. DOI: 10.1074/jbc.M307198200.
- Medzhitov R., Janeway C. Innate Immunity. *N Engl J Med*. 2000;343(5):338–344. DOI: 10.1056/NEJM200008033430506.
- Medzhitov R. TOLL-like receptors and innate immunity. *Nat Immunol*. 2001;1(2):135–145. DOI: 10.1038/35100529.
- Ярилин А.А. Иммунология. М.: Медицина; 2010.
- Meshcheryakova E.A., Makarov E.A., Philpott D.J. et al. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effect and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophylic derivatives of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides. *Vaccine*. 2007;25:4515–4520. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.04.006.
- Козлов И.Г., Гурьянова С.В., Колесникова Н.В., Андроннова Т.М. Мурамилпептиды и другие агонисты рецепторов врожденного иммунитета в комплексной терапии аллергических заболеваний. *Рос. аллерголог. журнал*. 2015;5:59–67.
- Azuma I. Development of the cytokine inducer romurtide: experimental studies and clinical application. *Trends Pharmacol Sci*. 1992;13:425–428. DOI: 10.1016/0165-6147(92)90134-R.
- Пашченков М.В., Алхазова Б.И., Львов В.Л., Пинегин Б.В. Особенности индукции провоспалительных генов в дендритных клетках и макрофагах под действием глюкозаминилмурамилтрипептида грамотрицательных бактерий. *Иммунология*. 2013;34(1):10–15.
- Пашченков М.В., Попилук С.Ф., Алхазова Б.И. и др. Влияние муропептидов, содержащих остаток мезо-диаминопимелиновой кислоты, на макрофаги и дендритные клетки человека. *Цитокины и воспаление*. 2012;11(1):33–41.
- Львов В.Л., Пинегин Б.В., Хаитов Р.М., Пашченков М.В. Применение композиции, состоящей из низкомолекулярных фрагментов пептидогликана грамотрицательных бактерий, для лечения и профилактики заболеваний человека. Патент Российской Федерации 2441906. Опубликовано 10.02.2012. *Бюллетень Роспатента* № 4.
- Wolfert M.A., Murray T.F., Boons G.J., Moore J.N. The origin of the synergistic effect of muramyl dipeptide with endotoxin and peptidoglycan. *J Biol Chem*. 2002;277:39179–39186. DOI: 10.1074/jbc.M204885200.
- Ермошина Н.П., Жильцова Е.Е. Клинико-иммунологическая эффективность и безопасность препарата Полимурамил в лечении хронических рецидивирующих пиодермий. *Научно-методический электронный журнал «Концепт»*. 2013;3:2036–2040. (Электронный ресурс). URL: <https://e-koncept.ru/2013/53410.htm>. Дата обращения: 21.01.2020.
- Пашченков М.В., Будихина А.С., Голубева Н.М. и др. Результаты II/III фазы клинических испытаний иммуномодулятора Полимурамил при гнойной хирургической инфекции. *Иммунология*. 2012;33(4):199–203.
- Заикин Е.Ю., Лазаренко В.А., Калущий П.В. и др. Клинико-иммунологическая эффективность использования Полимурамила в комплексном лечении больных с параректальными свищами. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2018;4:56–60. DOI: 10.21626/vestnik/2018-4/09.
- Киршина О.В., Токарев А.В., Лагерев Ю.Г. и др. Комбинация мурамилпептидов, включающих остаток мезо-диаминопимелиновой кислоты, в лечении гнойных инфекций мягких тканей. *Инновационный иммуномодулятор Полимурамил в эксперименте и клинике*. Корус Фарм. 2019;83–98.
- Летяева О.И., Зиганшин О.Р., Маркеева Д.А. и др. Клиническая и цитокин-модулирующая эффективность композиции трех мурамилпептидов, содержащих остаток мезо-диаминопимелиновой кислоты, при хронической пиодермии. *РМЖ*. 2018;8(1):9–13.
- Кролевец Д.И., Сизякина Л.П., Андреева И.И. и др. Эффективность терапии у пациентов с а- и гипогаммаглобулинемией. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(4):57–62.
- Латышева Е.А., Латышева Т.В., Мартынова И.А. Оценка эффективности и безопасности препарата иммуноглобулина для внутривенного введения И.Г. Вена у пациентов с преимущественным нарушением синтеза антител. *Рос. аллерголог. журнал*. 2016;1:16–22.
- Данилова Д.И. Клинико-иммунологическая характеристика фенотипов первичных иммунодефицитов с а- и гипогаммаглобулинемией. Дис. ... канд. мед. наук. Ростов на/Д; 2019.

## References

- Khaitov R.M., Pinegin B.V. Immunomodulators and some aspects of their clinical use. *Klinicheskaya meditsina*. 1996;74(8):7–12 (in Russ.).
- Markova T.P. Often illing children. View of immunologist. M.: TORUS PRESS; 2014 (in Russ.).
- Nesterova I.V., Starchenko A.A., Ivanova S.A., Simbirtsev A.S. Immunotherapy and immunotropic drugs. *Immunotherapy Handbook for the Practitioner. Dialogue Issue*. 2002 (in Russ.).
- Sepiashvili R.I. Classification and basic principles of the use of immunomodulating drugs in clinical practice. *Allergologiya i immunologiya*. 2002;3(3):325–331 (in Russ.).
- Immunotherapy: a guide for doctors. Ed. Khaitov R.M., Ataullkhanov R.I., Shulzhenko A.E. M.: GEOTAR-Media. 2018 (in Russ.).
- Kozlov I.G. Microbiota, mucosal immunity and antibiotics: the fineness of the interaction. *RMJ*. 2018;8(1):19–27 (in Russ.).
- Tricarico D., Variccio A., d'Ambrozio C. Prevention of recurrent upper respiratory tract infections in a community of cloistered nuns using a new immunostimulating bacterial lysate». *Arzneim-forsch/drug*. 2004;54(1):52–63. DOI: 10.1055/s-0031-1296937.
- Falchetti R. Ismigen effects on human lymphocytes. American College of Chest Physicians: Italian chapter. National Meeting. Naples/Italy. 20–22 June 2002.
- Garret W.S., Gordon J.L., Glimcher L.H. Homeostasis and inflammation in the intestine. *Cell*. 2010;140:859–870. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.023.
- Yoneyama M., Fujita T. Function of RIG-1-like receptors in antiviral innate immunity. *J Biol Chem*. 2007;282(21):15315–15318. DOI: 10.1074/jbc.R700007200.
- Girardin S.E., Travassos L.H., Herve M. et al. Peptidoglycan molecular requirements allowing detection by NOD1 and NOD2. *J Biol Chem*. 2003;278(43):41702–41708. DOI: 10.1074/jbc.M307198200.
- Medzhitov R., Janeway C. Innate Immunity. *N Engl J Med*. 2000;343(5):338–344. DOI: 10.1056/NEJM200008033430506.
- Medzhitov R. TOLL-like receptors and innate immunity. *Nat Immunol*. 2001;1(2):135–145. DOI: 10.1038/35100529.
- Yarilin A.A. Immunology. M.: Medicine. 2010 (in Russ.).
- Meshcheryakova E.A., Makarov E.A., Philpott D.J. et al. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effect and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophylic derivatives of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides. *Vaccine*. 2007;25:4515–4520. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.04.006.
- Kozlov I.G., Guryanova S.V., Kolesnikova N.V., Andronova T.M. Muramylpeptides and other innate immunity receptors agonists in the complex treatment of allergic diseases. *Rossiyskiy allergologicheskij zhurnal*. 2015;5:59–67 (in Russ.).
- Azuma I. Development of the cytokine inducer romurtide: experimental studies and clinical application. *Trends Pharmacol Sci*. 1992;13:425–428. DOI: 10.1016/0165-6147(92)90134-R.
- Pashchenkov M.V., Alkhazova B.I., Lvov V.L., Pinegin B.V. Features of the induction of pro-inflammatory genes in dendritic cells and macrophages under the action of glucosaminylmuramyl tripeptide of gram-negative bacteria. *Immunologiya*. 2013;34(1):10–15 (in Russ.).
- Pashchenkov M.V., Populyuk S.F., Alkhazova B.I. et al. Influence of muramylpeptides containing a meso-diaminopimelic acid residue on macrophages and dendritic human cells. *Tsitokiny i vospaleniye*. 2012;11(1):33–41 (in Russ.).
- Lvov V.L., Pinegin B.V., Khaitov R.M., Pashchenkov M.V. The use of a composition consisting of low molecular weight fragments of peptidoglycan of gram-negative bacteria for the treatment and prevention of human diseases. Patent of the Russian Federation 2441906. Published: 02/10/2012. *Bulletin of Rospatent* No. 4 (in Russ.).
- Wolfert M.A., Murray T.F., Boons G.J., Moore J.N. The origin of the synergistic effect of muramyl dipeptide with endotoxin and peptidoglycan. *J Biol Chem*. 2002;277:39179–39186. DOI: 10.1074/jbc.M204885200.
- Ermoshina N.P., Zhiltsova E.E. Clinical and immunological efficacy and safety of the drug polyuramil in the treatment of chronic recurrent pyoderma. *Scientific and methodological electronic journal «Concept»*. 2013;3:2036–2040. (Electronic resource). URL: <https://e-koncept.ru/2013/53410.htm>. Access date: 21.01.2020 (in Russ.).
- Pashchenkov M.V., Budikhina A.S., Golubeva N.M. et al. Results of a phase II/III clinical trial of an immunomodulator polymuramyl in patients with purulent surgical infections. *Immunology*. 2012;33(4):199–203 (in Russ.).
- Zaikin E. Yu., Lazarenko V.A., Kalutski P.V. et al. Clinical and immunological efficiency of polymuramyl in complex treatment of patients with perianal fistulas. *Kursk Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i yego zdorov'ye»*. 2018;4:56–60 (in Russ.). DOI: 10.21626/vestnik/2018-4/09.
- Kirshina O.V., Tokarev A.V., Lagereva Yu.G. et al. A combination of muramylpeptides containing a meso-diaminopimelic acid residue in the treatment of purulent soft tissue infections. *Innovation immunomodulator POLIMURAMYL in experiment and clinic*. Korus Pharm. 2019;83–98 (in Russ.).
- Letyaeva O.I., Ziganshin O.P., Markeeva D.A. et al. Clinical and cytokine-modulating efficacy of a composition of three muramylpeptides containing a meso-diaminopimelic acid residue in the treatment of chronic pyoderma. *RMJ*. 2018;8(1):9–13 (in Russ.).
- Krolevets D.I., Syziakina L.P., Andreeva I.I. et al. Efficiency of complex therapy in patients with a- and hypogammaglobulinemia. *Meditinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2018;9(4):57–62 (in Russ.).
- Latyшева E.A., Latysheva T.V., Martynova I.A. Evaluation of the effectiveness and safety of an immunoglobulin preparation for intravenous administration I.G. Vein in patients with a predominant violation of the synthesis of antibodies. *Rossiyskiy allergologicheskij zhurnal*. 2016;1:16–22 (in Russ.).
- Danilova D.I. Clinical and immunological characteristics of the phenotypes of primary immunodeficiencies with a- and hypogammaglobulinemia, thesis. Rostov-on-Don; 2019 (in Russ.).

**Сведения об авторах:**

Маркова Татьяна Петровна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунопатологии и иммунодиагностики, ORCID iD 0000-0002-1330-1035;

Чувиров Денис Геннадьевич — к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии, ORCID iD 0000-0002-6109-1669;

Ярилина Лариса Геннадьевна — к.м.н., доцент кафедры иммунопатологии и иммунодиагностики, ORCID iD 0000-0002-0531-2682;

Кожина Елена Вадимовна — старший преподаватель кафедры клинической иммунологии и аллергологии, ORCID iD 0000-0001-8106-5831.

Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. 125371, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 91.

**Контактная информация:** Маркова Татьяна Петровна, e-mail: logot12@list.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 16.02.2020.

**About the authors:**

Tat'yana P. Markova — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Immunopathology and Immunodiagnosics, ORCID iD 0000-0002-1330-1035;

Denis G. Chuvirov — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Immunopathology and Immunodiagnosics, ORCID iD 0000-0002-6109-1669;

Larisa G. Yarilina — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Immunopathology and Immunodiagnosics, ORCID iD 0000-0002-0531-2682;

Elena V. Kozhinova — MD, Senior Teacher of the Department of Clinical Immunology and Allergy, ORCID iD 0000-0001-8106-5831.

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation. 91, Volokolamskoe road, Moscow, 125371, Russian Federation.

**Contact information:** Tat'yana P. Markova, e-mail: logot12@list.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no **conflict of interests.** Received 16.02.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-38-41

## Нейтрофильные экстраклеточные ловушки — регуляторы формирования врожденного и адаптивного иммунитета

А.Н. Казимирский, Ж.М. Салмаси, Г.В. Порядин

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Нейтрофилы являются главными клетками врожденного иммунитета, выполняют важную роль в ранней противомикробной защите организма, однако этапы взаимодействия врожденной и адаптивной иммунной системы на ранних этапах воспаления все еще не ясны. Единая концепция такого взаимодействия не выработана. Мы предлагаем рассматривать взаимодействие врожденной и адаптивной иммунной системы при поступлении патогена в организм в виде ряда последовательных этапов. Первый этап состоит в патоген-индуцированной активации нейтрофилов. На этом этапе нейтрофилы синтезируют и секретируют  $\gamma$ -интерферон, а также активируют синтез NADPH-оксидазы, миелопероксидазы, аргиназы. Происходит запуск активации врожденного иммунитета, заключающийся в привлечении цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров в очаг воспаления. На втором этапе происходит формирование нейтрофильных экстраклеточных ловушек (НЭЛ), которые связывают, инактивируют или повреждают патогены за счет действия активных форм кислорода и азота. На этом этапе происходит ингибирование адаптивного иммунитета, вызванное локальным снижением концентрации аргинина, что влечет за собой ослабление функциональной активности Т-лимфоцитов. На третьем этапе острого инфекционного воспаления происходит снижение экспрессии рецепторов врожденного иммунитета — TLR под влиянием Toll-взаимодействующего белка, и при этом реактивность системы врожденного иммунитета снижается. Раскрытие НЭЛ ограничивается. Прекращение выхода аргиназы из нейтрофилов позволяет развивать презентацию антигенов и создает условия для активации адаптивного иммунитета. Нарушение последовательности этапов активации нейтрофилов или недостаточная активность отдельных звеньев этой цепи событий влекут за собой осложнения воспалительного процесса.

**Ключевые слова:** нейтрофильные экстраклеточные ловушки, гамма-интерферон, MAVS, Tollip, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет.

**Для цитирования:** Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В. Нейтрофильные экстраклеточные ловушки — регуляторы формирования врожденного и адаптивного иммунитета. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(1):38–41. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-38-41.

## Neutrophil extracellular traps regulate the development of innate and adaptive immune system

A.N. Kazimirskii, J.M. Salmasi, G.V. Poryadin

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Neutrophils are the main constituents responsible for innate immunity. They are important for early anti-infectious protection. However, the interaction between innate and adaptive immune system in early inflammation still remains elusive. There is no general conception of human innate and adaptive immune system interaction. We suggest to examine the interaction between innate and adaptive immune system when pathogens enter the body as several consecutive steps. The first step is pathogen-induced neutrophil activation. At this stage, neutrophils produce and release interferon gamma and activate the synthesis of NADPH oxidase, myeloperoxidase, and arginase. This results in the activation of innate immune response by attracting cytotoxic T cells and natural killer cells to the site of inflammation. The second step is the generation of neutrophil extracellular traps (NETs) which bind, inactivate, or damage pathogens by reactive oxygen nitrogen species. This stage involves the inhibition of adaptive immune response due to the local decrease in arginine concentration leading to reduced T cell functionality. The third step of acute infectious inflammation is downregulation of innate immune response receptors (TLRs) mediated by toll interacting protein. As a result, the reactivity of innate immune system decreases. NET release is blocked. The arrest of arginine release from neutrophils promotes antigen presentation and adaptive immune response activation. Inconsistency or deficiency of neutrophil activation steps result in the complications of inflammation.

**Keywords:** neutrophil extracellular traps, gamma-interferon, mitochondrial antiviral-signaling protein (MAVS), TOLLIP, innate immunity, adaptive immunity.

**For citation:** Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V. Neutrophil extracellular traps regulate the development of innate and adaptive immune system. Russian Medical Review. 2020;4(1):38–41. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-38-41.

### ВВЕДЕНИЕ

Нейтрофилы — наиболее многочисленная группа лейкоцитов крови, участники реакций местного иммунитета и, одновременно, ключевые факторы врожденного иммунитета.

Они представляют собой первую линию защиты при воспалении и инфекциях. Рецепторы клеток врожденного иммунитета взаимодействуют с потенциально опасными лигандами экзогенного или эндогенного происхождения. Поступающие



в организм патогены вызывают воспалительную реакцию, привлекающую нейтрофилы из периферической крови в ткани. В очаге воспаления нейтрофилы разрушают микроорганизмы с помощью ряда механизмов, главным образом за счет фагоцитоза, высвобождения противомикробных веществ и формирования нейтрофильных экстраклеточных ловушек (НЭЛ). Процесс образования НЭЛ, называемый также нетозом, является механизмом уничтожения микроорганизмов нейтрофилами [1, 2]. Взаимодействие нейтрофилов с микроорганизмами вызывает активацию клеток и ведет к высвобождению волоконистых сетевидных структур (Neutrophil Extracellular Traps, NET), состоящих из деконденсированной ДНК в комплексе с цитозольными белками, ферментами, белками гранул и гистонами. Такой комплекс обеспечивает достаточно высокую локальную концентрацию антимикробных компонентов, чтобы инактивировать и уничтожить патоген независимо от поглощения нейтрофилами. Хотя механизм образования НЭЛ до конца не изучен, известно, что их образование зависит от активности нейтрофильной NADPH-оксидазы. В небольшом количестве исследований найдены НЭЛ, раскрытие которых происходит без предварительной активации NADPH-оксидазы. Однако антибактериальная эффективность таких НЭЛ, как и ожидалось, оказалась низкой. Установлено, что важным фактором, индуцирующим раскрытие НЭЛ, являются контактные взаимодействия активированных нейтрофилов с клетками, находящимися в состоянии апоптоза. Причем нейтрофилы, содержащие остатки апоптотических клеток, не формируют экстраклеточные ловушки и активируют фагоцитоз [3].

В дополнение к антимикробным свойствам НЭЛ создают барьер, предотвращающий распространение патогена. Большое количество исследований посвящено роли НЭЛ в инфекционном воспалении, продемонстрировано, что для развития воспаления неблагоприятны как недостаточность, так и избыточность формирования НЭЛ. Недостаточность нетоза обусловлена врожденными факторами, а также может быть индуцирована патогенами. Избыточность нетоза ведет к тканевому повреждению за счет действия активных форм кислорода и пептидов с порообразующей активностью (таких как LL-37) и вызывает гемокоагуляцию, тромбозы и гемофагию. В последние годы появились работы, показывающие важную защитную роль НЭЛ, которая заключается не только в прямом уничтожении микроорганизмов, но и в регулировании взаимодействия врожденного и адаптивного иммунитета [4].

## Роль НЭЛ в антивирусной защите организма

Вирусная инфекция запускает образование агрегатов митохондриального противовирусного сигнального белка (mitochondrial antiviral-signaling protein, MAVS) обладающего прионоподобной активностью [5], который активно стимулирует иммунную сигнализацию. В контроле MAVS-опосредованной противовирусной передачи сигналов аутофагия играет важную роль. Убиквитин-лигаза (RNF34) связывается с MAVS в митохондриальной мембране после вирусной инфекции и способствует аутофагической деградации MAVS, которая необходима для обновления поврежденных митохондрий при вирусной инфекции. RNF34-опосредованная аутофагическая деградация MAVS регулирует врожденный иммунный ответ, митохондриальный гомеостаз и контролирует внутриклеточное инфицирование [6]. Запуск внутриклеточных реакций ини-

цируется после распознавания вирусных продуктов через патоген-ассоциированные молекулярные паттерны. Такое распознавание инициирует сигнальные каскады, которые активируют внутриклеточную врожденную иммунную защиту и воспалительный ответ, который, в свою очередь, облегчает развитие адаптивного иммунного ответа. Активированные сигналы RIG-I взаимодействуют с адаптерным белком MAVS, что приводит к сигнальному каскаду, который активирует факторы транскрипции IRF3 и NF-κB. Эти действия вызывают экспрессию антивирусных генных продуктов и продукцию интерферонов (IFN) I и III типа, которые приводят к снижению содержания вируса в инфицированной клетке и окружающей ткани [7].

Реакция врожденной иммунной системы на патоген развивается в несколько этапов. Первоначально инфицированные макрофаги и дендритные клетки рекрутируют и активируют нейтрофилы, синтезируя и секретируя IFN-I. На этом этапе патоген взаимодействует с рецепторами врожденного иммунитета (TLR) или внутриклеточными рецепторами RLR (RIG-I, MDA5, LGP2). Группа RLR-рецепторов действуют как сенсоры вирусной репликации в клеточной цитоплазме и детектируют репликацию вирусов путем прямого взаимодействия с молекулами двуцепочечной РНК вирусного генома. Нейтрофилы периферической крови поступают в очаг воспаления и под влиянием IFN-I (IFNα и IFNβ) активируются и синтезируют IFNγ. Секретия IFNγ привлекает и активирует NK-клетки и цитотоксические CD8 Т-лимфоциты, которые способны распознавать (при наличии специфических рецепторов) и уничтожать инфицированные клетки. В ходе развития реакций врожденного иммунитета развивается секретия IFNγ из нейтрофилов периферической крови, увеличивается функциональная активность цитотоксических клеток.

Ряд экспериментальных данных свидетельствуют о способности MAVS увеличивать свой уровень экспрессии, усиливать синтез противовирусных и провоспалительных цитокинов, а также индуцировать апоптоз [8]. В свою очередь, контактные взаимодействия активированных нейтрофилов с инфицированными вирусами клетками, развивающимися апоптоз, вызывают формирование нейтрофильных экстраклеточных сетей с последующим фагоцитозом и гидролизом всех внутриклеточных компонентов инфицированных клеток, включая вирусные ДНК или РНК [3, 9].

Представленные данные позволяют предположить, что в организме действует неспецифическая система противовирусной защиты, связанная с образованием НЭЛ. Ключевой сенсор этой системы — мембранный белок MAVS, локализованный на наружной митохондриальной мембране. Присоединение к нему вирусной ДНК или РНК вызывает определенные конформационные изменения, которые через ряд этапов индуцируют запуск апоптоза инфицированной клетки. Контактные взаимодействия нейтрофилов с инфицированной клеткой, находящейся в состоянии апоптоза, вызывает раскрытие НЭЛ, которые обеспечивают захват апоптозирующих клеток, фагоцитоз и гидролиз всех клеточных и вирусных структур.

## Роль НЭЛ в регуляции иммунного ответа

Формирование НЭЛ при взаимодействии с патогеном происходит при достижении необходимого уровня активации нейтрофилов, в ходе которой экспрессируется геном, синтезируются ферменты противoinфекционной защиты,

развивается синтез цитокинов и синтезируются регуляторные белки, к которым относится Toll-взаимодействующий белок. Toll-взаимодействующий белок (Toll-interacting protein, Tollip) представляет собой убиквитинсвязывающий белок, который регулирует (ограничивает) врожденный иммунный ответ, включая передачу сигналов Toll-подобных рецепторов, является ключевым негативным регулятором врожденного иммунитета, предотвращающим чрезмерные воспалительные реакции. Его роль исследовали на примере больных с различными заболеваниями и в экспериментальных моделях на животных. При обследовании больных с тяжелым воспалением, таким как септический колит с неблагоприятным клиническим исходом, нашли сниженные уровни Tollip в периферической крови по сравнению с уровнем Tollip в крови здоровых доноров. Такие Tollip-дефицитные нейтрофилы обладали сниженной миграционной способностью по отношению к сильному хемоаттрактанту N-формил-Мет-Лей-Фен — продукту деградации бактериальных белков, обладали ослабленным потенциалом генерации НЭЛ и демонстрировали пониженную активность в бактериальном уничтожении [10]. Дефицит Tollip связан с повышенным риском развития туберкулеза. У обследованных больных нашли полиморфизмы Tollip, что указывает на механизм негативной регуляции передачи сигналов TLR в патогенезе туберкулеза человека [11].

Дефицит Tollip в организме вызывает ускоренное включение адаптивной иммунной системы в ответную реакцию. Tollip-дефицитные нейтрофилы значительно увеличивали активацию Т-клеток за счет усиления экспрессии костимулирующей молекулы CD80 и снижения экспрессии ингибирующей молекулы PD-L1. Отсутствие Tollip в организме увеличивало образование STAT5 и уменьшало образование STAT1 — факторов транскрипции, которые ответственны за экспрессию CD80 и PD-L1 соответственно [12]. Приведенные данные показывают важную роль Toll-взаимодействующего белка в реакциях врожденного иммунитета. По мере раскрытия НЭЛ Tollip подавляет экспрессию TLR-рецепторов, ограничивая взаимодействие нейтрофилов с патогеном. Формирование НЭЛ при этом замедляется, что, очевидно, представляет собой механизм ограничения врожденного иммунитета на ранних стадиях развития воспаления. Нарушение этого процесса влечет за собой продолжительный выход ферментов, активных форм кислорода, биологически активных веществ из раскрытых НЭЛ и вызывает повреждение ткани.

Таким образом, физиологическое значение Toll-взаимодействующего белка заключается в поддержании баланса между реакциями врожденного и адаптивного иммунитета. Другими важными факторами, влияющими на формирование иммунитета, являются ферменты, образующиеся при активации НЭЛ.

Главные секретируемые ферменты, которые поступают в очаг воспаления при раскрытии НЭЛ, это NADPH-оксидаза, миелопероксидаза и аргиназа. Физиологическое значение NADPH-оксидазы и миелопероксидазы состоит в генерации радикалов кислорода и азота в очаге воспаления, которые обладают выраженным противомикробным действием. Роль аргиназы состоит в ингибировании адаптивного иммунитета [13]. В большом количестве исследований показано, что на ранних этапах воспаления эти предварительно активированные ферменты поступают во внеклеточное пространство и нарушение этого процесса всегда вызывает неблагоприятные последствия. Результаты исследований

показывают, что это абсолютно необходимый этап при взаимодействии патогена с иммунной системой организма. Необходимо отметить, что данный этап ограничен по времени. Физиологическим ограничителем этапа формирования НЭЛ является Toll-взаимодействующий белок. Значение аргиназы, поступающей в очаг воспаления из активированных нейтрофилов в ходе формирования НЭЛ, и вызванное этим ингибирование адаптивного иммунитета не вполне ясно и привлекают внимание исследователей.

При исследовании больных острым ишемическим инсультом нашли взаимосвязь между активностью аргиназы крови, отношением нейтрофилы/лимфоциты и тяжестью заболевания. А при исследовании больных с черепно-мозговой травмой (через 24 ч после травмы) в их крови обнаружено увеличение количества матричной РНК аргиназы 1, а также растворимой формы поверхностного рецептора CD100, локализованного на эндотелиальных клетках, что свидетельствует об активации нейтрофилов и вовлечении в воспалительный процесс сосудистого эндотелия. Кроме этого, в крови больных было повышено содержание матриксной металлопротеиназы 9, участвующей в ремоделировании внеклеточного матрикса, и фактора миелоидной дифференцировки 2 — гликопротеина, который связывается с внеклеточным доменом рецептора врожденного иммунитета (TLR4), вызывает его активацию и играет важную роль во врожденном иммунитете [14, 15]. Острый инсульт изменяет системный иммунный ответ в периферической крови, однако молекулярный механизм, с помощью которого при этом усиливается экспрессия аргиназы, не ясен. Исследование пациентов с острым ишемическим инсультом показало, что микроРНК miR-340-5p связывается с 3'-нетранслируемой областью гена аргиназы 1 и подавляет экспрессию гена аргиназы. Предполагают, что снижение содержания miR-340-5p, обнаруженное у больных с острым инсультом, снимает торможение экспрессии гена аргиназы 1, что вызывает впоследствии ее интенсивный синтез [16]. Используя модель временной окклюзии средней мозговой артерии у мышей, обнаружили способность мышечных нейтрофилов высвобождать аргиназу из предварительно сформированных гранул. При этом наблюдали снижение экспрессии дзета-цепи (CD3 $\zeta$ ) на Т-лимфоцитах, что согласуется со снижением их функциональной активности [17]. Острые инфекционные процессы вызывают быстрое увеличение активности аргиназы в периферической крови пациентов. При исследовании некротического энтероколита у детей нашли значительное увеличение активности аргиназы периферической крови и продемонстрировали, что этот фермент секретируют инфильтрирующие нейтрофилы [18]. Во время острой инфекции у людей обнаружили, что численность нейтрофилов периферической крови, синтезирующих аргиназу, пропорциональна тяжести заболевания. Эти нейтрофилы нарушают экспрессию дзета-цепи CD3-клеток и функцию Т-лимфоцитов, способствуя дисфункции Т-клеток, наблюдаемой при сепсисе [19, 20]. Хронизация воспаления также сопровождается повышением активности аргиназы в очаге воспаления. В туберкулезных гранулемах, которые представляют собой компактные, организованные скопления инфицированных и неинфицированных макрофагов, Т-клеток, нейтрофилов и других клеток, выявлена повышенная активность аргиназы, причем источником этого фермента служат макрофаги. Индукция аргиназы блокирует пролиферацию Т-клеток, лишая их функциональной активности [21].

Полученные данные в их совокупности заставляют утверждать, что взаимодействие врожденного и адаптивного иммунитета испытывает определенные реципрокные отношения в начальный период острого воспаления. Эти же данные свидетельствуют об ингибировании адаптивного иммунитета в начальный период острого воспаления, сопряженного с формированием НЭЛ. На этапе формирования ловушек во внеклеточную среду поступает аргиназа, происходит локальное снижение концентрации аргинина, что влечет за собой ингибирование функциональной активности Т-лимфоцитов и торможение процессов презентации антигенов. На этом этапе происходит выраженная активация врожденного иммунитета, которая сопряжена с одновременным ингибированием адаптивного иммунитета. По мере ослабления экспрессии рецепторов врожденного иммунитета, под влиянием Toll-взаимодействующего белка, реактивность системы врожденного иммунитета снижается. Презентация антигенов на фоне отсутствия выхода аргиназы из нейтрофилов создает условия для активации адаптивного иммунитета.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ приведенного экспериментального материала позволил обратить внимание на ранее неизвестные эффекты НЭЛ. Продемонстрирована их важная роль в формировании противовирусного иммунитета, а также их участие в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета.

В начальный период острого инфекционного воспаления развивается активация нейтрофилов, индуцированная патогеном. На этом этапе нейтрофилы синтезируют и секретируют IFN $\gamma$ , а также активируют синтез NADPH-оксидазы, миелопероксидазы и аргиназы. Достижение определенного высокого уровня активации NADPH-оксидазы запускает формирование НЭЛ, которые связывают, инактивируют или повреждают патогены за счет действия активных форм кислорода и азота. На этапе раскрытия ловушек во внеклеточную среду поступает аргиназа, происходит локальное снижение концентрации аргинина, что влечет за собой торможение функциональной активности Т-лимфоцитов. В дальнейшем развитие острого инфекционного воспаления сопровождается снижением экспрессии TLR-рецепторов под влиянием Toll-взаимодействующего белка, и раскрытие НЭЛ ограничивается. Увеличение функциональной активности Т-лимфоцитов на фоне отсутствия выхода аргиназы из нейтрофилов создает условия для активации адаптивного иммунитета.

## Литература/References

- Brinkmann V., Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(8):577–582. DOI: 10.1038/nrmicro1710.
- Fuchs T.A., Abed U., Goosmann C. et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol.* 2007;176(2):231–241. DOI: 10.1083/jcb.200606027.
- Manfredi A.A., Ramirez G.A., Rovere-Querini P., Mauteri N. The Neutrophil's Choice: Phagocytosis vs Make Neutrophil Extracellular Traps. *Front Immunol.* 2018;9:288. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00288. eCollection 2018.
- Kazimirskii A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V. Coordination of Innate and Adaptive Immunity Depending on Neutrophilic Extracellular Traps Formation. *Austin J Clin Immunol.* 2019;6(1):1037.
- Cai X., Xu H., Chen Z.J. Prion-Like Polymerization in Immunity and Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(4): pii: a023580. DOI: 10.1101/cshperspect.a023580.
- He X., Zhu Y., Zhang Y. et al. RNF34 functions in immunity and selective mitophagy by targeting MAVS for autophagic degradation. *EMBO J.* 2019;38(14): e100978. DOI: 10.15252/emboj.2018100978.
- Kell A.M., Gale M. Jr. RIG-I in RNA virus recognition. *Virology.* 2015;479–480:110–121. DOI: 10.1016/j.virol.2015.02.017.
- Dong W., Lv H., Li C. et al. MAVS induces a host cell defense to inhibit CSFV infection. *Arch Virol.* 2018;163(7):1805–1821. DOI: 10.1007/s00705-018-3804-z.
- Hamam H.J., Palaniyar N. Histone Deacetylase Inhibitors Dose-Dependently Switch Neutrophil Death from NETosis to Apoptosis. *Biomolecules.* 2019;9(5): pii: E184. DOI: 10.3390/biom9050184.

- Diao N., Zhang Y., Chen K. et al. Deficiency in Toll-interacting protein (Tollip) skews inflamed yet incompetent innate leukocytes in vivo during DSS-induced septic colitis. *Sci Rep.* 2016;6:34672. DOI: 10.1038/srep34672.
- Shah J.A., Vary J.C., Chau T.T.H. et al. Human TOLLIP Regulates TLR2 and TLR4 Signaling and Its Polymorphisms Are Associated with Susceptibility to Tuberculosis. *J Immunol.* 2012;189(4):1737–1746. DOI: 10.4049/jimmunol.1103541.
- Zhang Y., Lee C., Geng S., Li L. Enhanced tumor immune surveillance through neutrophil reprogramming due to Tollip deficiency. *JCI Insight.* 2019;4(2): pii:122939. DOI: 10.1172/jci.insight.122939.
- Kazimirskii A.N., Poryadin G.V., Salmasi Z.M., Semenova L.Y. Endogenous Regulators of the Immune System (sCD100, Malonic Dialdehyde, and Arginase). *Bull Exp Biol Med.* 2018;164(5):693–700. DOI: 10.1007/s10517-018-4061-6.
- Petrone A.B., O'Connell G.C., Regier M.D. et al. The Role of Arginase 1 in Post-Stroke Immunosuppression and Ischemic Stroke Severity. *Transl Stroke Res.* 2016;7(2):103–110. DOI: 10.1007/s12975-015-0431-9.
- Petrone A.B., Gionis V., Giersch R., Barr T.L. Immune biomarkers for the diagnosis of mild traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation.* 2017;40(4):501–508. DOI: 10.3233/NRE-171437.
- Yoo H., Kim J., Lee A.R. et al. Alteration of microRNA 340–5p and Arginase-1 Expression in Peripheral Blood Cells during Acute Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol.* 2019;56(5):3211–3221. DOI: 10.1007/s12035-018-1295-2.
- Sippel T.R., Shimizu T., Strnad F. et al. Arginase I release from activated neutrophils induces peripheral immunosuppression in a murine model of stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(10):1657–1663. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.103.
- Leung K.T., Chan K.Y., Ma T.P. et al. Dysregulated expression of arginine metabolic enzymes in human intestinal tissues of necrotizing enterocolitis and response of CaCO2 cells to bacterial components. *J Nutr Biochem.* 2016;29:64–72. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.10.010.
- Darcy C.J., Minigo G., Piers K.A. et al. Neutrophils with myeloid derived suppressor function deplete arginine and constrain T cell function in septic shock patients. *Crit Care.* 2014;18(4): R163. DOI: 10.1186/cc14003.
- Darcy C.J., Woodberry T., Davis J.S. et al. Increased plasma arginase activity in human sepsis: association with increased circulating neutrophils. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(4):573–581. DOI: 10.1515/cclm-2013-0698.
- Qualls J.E., Murray P.J. Immunometabolism within the tuberculosis granuloma: amino acids, hypoxia, and cellular respiration. *Semin Immunopathol.* 2016;38(2):139–152. DOI: 10.1007/s00281-015-0534-0.

## Сведения об авторах:

*Казимирский Александр Николаевич — д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела молекулярных технологий, ORCID iD 0000-0002-3079-4089;*

*Салмаси Жан Мустафаевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии, ORCID iD 0000-001-8524-0019;*

*Порядин Геннадий Васильевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, кафедра патофизиологии и клинической патофизиологии, ORCID iD 0000-0003-2010-3296.*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.*

**Контактная информация:** *Казимирский Александр Николаевич, e-mail: alnica10@mail.ru. Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 24.01.2020.*

## About the authors:

*Aleksandr N. Kazimirskii — PhD (Biology), Associate Professor, leading researcher of the Division of Molecular Technologies, ORCID iD 0000-0002-3079-4089;*

*Jean M. Salmasi — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, ORCID iD 0000-001-8524-0019;*

*Gennadiy V. Poryadin — MD, PhD, Professor, Corresponding Member of RAS, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, ORCID iD 0000-0003-2010-3296.*

*Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.*

**Contact information:** *Aleksandr N. Kazimirskii, e-mail: alnica10@mail.ru.*

**Financial Disclosure:** *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 24.01.2020.*

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-42-47

## Лекарственная аллергия к местным анестетикам: различные стратегии диагностики

Л.А. Лазаренко<sup>1,2</sup>, Д.В. Шабанов<sup>3</sup>, Т.П. Сесь<sup>4</sup>, Т.Г. Федоскова<sup>3</sup>, А.А. Тотолян<sup>1,4</sup><sup>1</sup>ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup>ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия<sup>4</sup>ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

Большинство пациентов, обращающихся к аллергологу по поводу лекарственной аллергии, указывают на местные анестетики в качестве основной причины. Местные анестетики способны вызывать различные реакции: аллергические, псевдоаллергические и токсические. В представленной статье анализируются литературные источники и собственный опыт применения различных методов диагностики аллергии на местные анестетики — пробы *in vivo* (кожные, провокационные, в т. ч. в слюне) и *in vitro* (определение специфических IgE и IgG, тест активации базофилов и др.). По нашим данным, положительные кожные тесты выявлены у 5,4%, специфические IgE — у 2,9%, специфические IgG — у 3% пациентов. Привлекательными являются тесты с определением медиаторов аллергии в слюне, поскольку возможны фиксация аллергической реакции *in situ* и объективизация результата высокочувствительными лабораторными методами. Метод лабораторной диагностики должен определяться сроком развития реакции и предполагаемым патогенетическим механизмом. Сочетание различных методов *in vivo* и *in vitro* повышает эффективность диагностических стратегий. Следует заметить, что, несмотря на множество предложенных лабораторных методов, коммерчески доступными являются тесты для определения специфических IgE и IgG и тест активации базофилов.

**Ключевые слова:** лекарственная аллергия, лекарственная гиперчувствительность, местные анестетики, диагностика, пробы *in vivo*, пробы *in vitro*, специфический IgE, специфический IgG, тест активации базофилов, кожные пробы, провокационные пробы.

**Для цитирования:** Лазаренко Л.А., Шабанов Д.В., Т.П. Сесь и др. Лекарственная аллергия к местным анестетикам: различные стратегии диагностики. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(1):42–47. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-42-47.

## Drug allergy to local anesthetics: a variety of diagnostic strategies

L.L. Lazarenko<sup>1,2</sup>, D.V. Shabanov<sup>3</sup>, T.P. Ses<sup>4</sup>, T.G. Fedoskova<sup>3</sup>, A.A. Totolyan<sup>1,4</sup><sup>1</sup>Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation<sup>3</sup>NRC Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation<sup>4</sup>I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

Most patients referring to allergists for drug allergy report that local anesthetics are the main causative agents. Local anesthetics can provide a myriad of adverse reactions, i.e., allergic, pseudo-allergic, and toxic. In many patients, toxic effects of preservatives or adrenaline account for local anesthetic intolerance. This paper reviews published data and authors' experience with various local anesthetic allergy tests, both *in vivo* (skin tests, provocation tests, saliva allergy tests) and *in vitro* (allergen-specific IgE and IgG measurement, basophil activation test etc.). Positive skin tests were revealed in 5.4%, specific IgE in 2.9%, and specific IgG in 3%. Measurement of allergy mediators in saliva is a promising tool since *in situ* fixation of allergic reaction and objectification of the results by highly-sensitive laboratory tests are provided. The choice of laboratory test depends on reaction development term and expected pathogenic mechanism. However, none of the laboratory tests is absolutely reliable in terms of verifying allergy to local anesthetics. A combination of various *in vivo* and *in vitro* tests improves the efficacy of diagnostic strategies. Despite numerous laboratory tests, allergen-specific IgE and IgG tests and basophil activation test are currently commercially available only.

**Keywords:** drug allergy, drug hypersensitivity, local anesthetics, diagnostics, *in vivo* tests, *in vitro* tests, specific IgE, specific IgG, basophil activation test, skin tests, provocation tests.

**For citation:** Lazarenko L.L., Shabanov D.V., T.P. Ses' et al. Drug allergy to local anesthetics: a variety of diagnostic strategies. Russian Medical Review. 2020;4(1):42–47. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-42-47.

### ВВЕДЕНИЕ

Лекарственная аллергия представляет собой необычайную сложность для врачей любой специальности, что обусловлено как самой структурой лекарственных аллергенов, так и разнообразием вариантов иммунного ответа на лекарства.

Как известно, побочные действия на лекарства можно подразделить на 2 типа. Реакции типа А обычно предсказуемы и напоминают фармакологическое действие лекарства, реакции типа Б непредсказуемы и включают как идиосинкразию, обусловленную индивидуальной предрасположенностью организма (некие дефекты ферментной системы),

так и реакции гиперчувствительности, т. е. аллергию. Когда подозреваются аллергические реакции на лекарства, термин «реакции лекарственной гиперчувствительности» (РЛГ) является предпочтительным [1]. Таким образом, лекарственная аллергия представляет собой РЛГ, в основе которых лежит иммунный механизм.

Аллергические реакции составляют 6–10% в структуре всех побочных действий лекарственных средств. По данным ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, лекарственная аллергия составляет 5% среди амбулаторных больных, при этом у 43% из них — реакция на местные анестетики (МА) [2].

Существующие представления о высокой аллергенности МА зачастую связаны с тем, что РЛГ отождествляют с другими многообразными побочными действиями МА: ваго-вагальными синкопе, психомоторными реакциями, токсическим действием на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы, которые могут быть связаны со случайным попаданием МА в кровеносный сосуд и прямым влиянием последних на натриевые каналы нервных волокон и кардиомиоцитов. МА могут угнетать различные рецепторы, усиливая выброс глутамата, и подавлять деятельность внутриклеточных сигнальных путей [3].

Токсичность МА может быть обусловлена различными консервантами: парабенами (эфир парагидроксibenзойной кислоты), солями ЭДТА и сульфитами [4].

Некоторые лекарственные препараты (мочегонные, сульфаниламиды, пероральные противодиабетические) являются производными парааминобензойной кислоты, поэтому использование МА, содержащих парабены, противопоказано ввиду возможной перекрестной аллергии. Для увеличения длительности анестезии во многие МА входит адреналин, обратной стороной медали чего являются тахикардия, общая слабость, головокружение, учащенное дыхание, артериальная гипертензия, связанные с токсичностью адреналина [5].

Классификация МА основана на длительности их действия и фармакологических свойствах [6]. По химическим свойствам МА классифицируются на: аминоэфиры (новокаин, прокаин, тетракаин), амиоамиды (лидокаин, мепивакаин, прилокаин, бупивакаин, левобупивакаин, ропивакаин). Доказано, что МА эфирной группы более аллергенны, чем амидной, в связи со способностью образовывать метаболит типа парааминобензойной кислоты. В случае возникшей реакции на МА необходимо ответить на три вопроса: 1) является ли эта реакция аллергической; 2) каков механизм аллергической реакции; 3) какой препарат является клинически значимым?

Тщательно собирают аллергологический (наследственная отягощенность, наличие атопических заболеваний в прошлом и настоящем, спектр сенсибилизации) и фармакологический анамнез, уточняя: на какой препарат развивалась реакция; какие препараты принимались перед непосредственным развитием реакции; через какой промежуток времени после введения МА развивалась реакция; каков путь введения препарата; в какой дозе применялся препарат; каковы клинические проявления реакции; чем купировалась реакция; были ли ранее реакции на лекарства; принимал ли пациент после развития реакции препараты из этой группы или перекрестно реагирующие; какие препараты применяет и переносит хорошо. Усугублять течение реакции может сопутствующая патология и физиологическое состояние (беременность, детский и старческий возраст). Физикальное обследование проводят по общепринятым правилам [7].

Аллергия на МА может протекать как с преимущественным поражением отдельных органов, так и с системными проявлениями. Аллергические реакции могут развиваться по любому из типов согласно классификации Джелла и Кумбса, а также классификации лекарственной аллергии, принятой Международным консенсусом по лекарственной аллергии [1]. Для МА характерно развитие аллергических реакций по немедленному, I типу (иммуноглобулин E (IgE) -зависимый: ангиоотек, крапивница, бронхоспазм) и замедленному, IV типу (аллергический контактный дерматит, различные экзантемы) [8].

Существуют два метода аллергодиагностики: пробы *in vivo* и *in vitro*.

## ТЕСТЫ *IN VIVO*

Для подтверждения аллергических реакций на МА используют кожные тесты (прик-тест, внутрикожный, аппликационный) и дозируемый провокационный тест (осторожное повторное введение подозреваемого препарата). В случае лекарственной аллергии на МА проведение всех тестов *in vivo* возможно по строгим показаниям. Кожные тесты рекомендуются проводить через 4–6 нед. после перенесенной реакции, в период ремиссии, после отмены лекарственных препаратов. Информативность кожного тестирования зависит от многих причин (может развиваться реакция не на сам препарат, а на его метаболит; следует принимать во внимание как дермографизм, так и ареактивность кожи). Эти тесты просты в исполнении, наиболее экономичны по затратам, но опасны ввиду возможного развития анафилактических реакций [9]. В настоящее время нет доступных сертифицированных реагентов для кожных проб при аллергии на МА. Обычно на практике для проведения кожных тестов используются стандартные концентрации МА, которые готовятся непосредственно перед тестированием [10]. В нашей работе при обследовании 147 пациентов, имеющих анамнестические указания на непереносимость МА, положительные кожные пробы (прик-тесты) выявлены у 8 пациентов (5,4%): у 5 — на артикаин + эпинефрин, у 2 — на лидокаин, у 1 — на мепивакаин. При постановке кожных тестов отмечено развитие симптомов крапивницы и бронхоспазма средней степени тяжести у 1 пациента на введение комбинированного препарата, содержащего артикаин + эпинефрин.

Для диагностики аллергии на МА также используют тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов *in vivo*, предложенный академиком А.Д. Адо [11]. Достоинство метода заключается в исследовании аллергической реакции *in situ*. Впоследствии мы применили этот принцип при разработке микропровокационных тестов с МА с определением в слюне триптазы, эозинофильного катионного белка и миелопероксидазы [12]. Исследовали указанные медиаторы в слюне до и после провокации стандартными методами с применением иммунохемилюминесцентного и иммуноферментного анализа (ИФА). Это позволило дифференцировать различные варианты иммунного ответа на МА малоинвазивным способом. В целом все пробы *in vivo* опасны и могут применяться в неизбежных случаях [13].

*Клинический анализ крови.* Диагностически значимым является повышение эозинофилов крови свыше 5%. Однако в случае непереносимости МА эозинофилия встречается крайне редко, и чаще это сочетается с сопутствующей атопической конституцией и аллергией на неинфекционные аллергены (ингаляционные, пищевые). Некоторые врачи

пытаются соотнести повышение количества лейкоцитов периферической крови с аллергическими реакциями на лекарственное средство, но подобное повышение может быть вызвано другими причинами [14].

## ТЕСТЫ *IN VITRO*

Выбор теста зависит от предполагаемого механизма и времени с момента развития аллергической реакции [15]. Лабораторная диагностика лекарственной аллергии включает в себя диагностические и прогностические методы. Позиционный документ Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии рассматривает наиболее приемлемые диагностические тесты при аллергических реакциях на лекарства [16]. Среди диагностических тестов *in vitro* при аллергических реакциях немедленного типа в острую фазу предпочтение отдается определению триптазы и гистамина, при реакциях в отдаленном периоде — различным методам определения специфического IgE и тесту активации базофилов (basophil activation test — BAT), выполненному методом проточной цитометрии. Для подтверждения РЛГ замедленного типа рекомендуются следующие лабораторные методы: тест трансформации лимфоцитов; определение интерлейкинов ИЛ-5, ИЛ-2, ИЛ-4 или гранзимы методами ИФА, ELISpot (Enzyme-Linked ImmunoSpot), мультиплексного анализа, комбинацией определения цитокинов и маркеров цитотоксичности. К прогностическим методам относят определение HLA-маркеров.

*Определение триптазы* тучных клеток подтверждает их дегрануляцию. Уровень триптазы может повышаться в течение 24 ч после развития острой аллергической реакции (чаще всего в течение 30–120 мин). Тест высокочувствительный, но неспецифический [17].

*Тест высвобождения гистамина* выявляет высвобождение гистамина в ответ на стимуляцию аллергеном. Однако уровень гистамина быстро (в течение получаса) снизится после развития аллергической реакции, поэтому этот тест используется только в исследовательских целях.

*Определение метилгистамина* в моче. N-метилгистамин является стабильным метаболитом гистамина и определяется в моче. Он является индикатором дегрануляции тучных клеток при острой аллергической реакции. Для интерпретации результатов важно провести оценку функции почек. Однако разрешение на клиническое использование данного теста недавно было отозвано [18].

*Определение анафилатоксинов* (C3a, C4a, C5a) проводят при подозрении на острые аллергические реакции, они служат маркерами активации системы комплемента. Их исследование имеет особую ценность в ситуациях, когда воспалительный процесс протекает без участия IgE-антител. Однако данный метод редко используется в рутинной практике.

## ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА IgE-ЗАВИСИМЫХ СОСТОЯНИЙ

*Определение специфических IgE in vitro* является одним из самых распространенных методов диагностики аллергических реакций немедленного типа [19]. Для количественного определения аллерген-специфических антител используют разнообразные методы, в основе которых лежит следующее условие: аллерген, ковалентно связанный с твердыми частицами, инкубируют с сывороткой больного, предположительно содержащей специфические IgE против исследуемого аллергена. Находящиеся в сыворотке антитела связываются с аллергеном, фиксируясь на частицах твердой

фазы. Добавление вторых анти-IgE, меченных различными метками (радиоиммунной, ферментной, флуоресцентной), позволяет количественно оценить содержание аллерген-специфических антител. К достоинствам метода относится использование сыворотки, которую можно замораживать и легко транспортировать. Ограничением является временной интервал. Этот метод может использоваться через 4–8 недели после перенесенной реакции у пациентов с высоким риском анафилаксии [20], интенсивность реакций снижается в течение года. Метод может давать ложноположительные результаты при высоком уровне общего IgE, но преимуществом является факт выявления сенсibilизации при положительном анамнезе и отрицательных кожных тестах. Доказана высокая чувствительность этого метода для бета-лактамовых антибиотиков (38–80%) и нейромускулярных релаксантов (61–92%) [15].

Авторами проводилось исследование специфических IgE к МА методом ИФА с применением тест-систем Doctor FOOKE. Обследовано 280 пациентов с подозрением на аллергию на МА (сомнительные анамнез и результаты кожных тестов). Положительные тесты выявлены на: ультракаин — 4,2%, бензокаин — 3,8%, тетракаин — 2,9%, артикаин — 2,4%, мепивакаин — 1,9%, бупивакаин — 1,7%, прилокаин — 1,3%, лидокаин — 4,2% случаев [21, 22].

Авторами применялся вариант Capture-ИФА у 147 пациентов с использованием реагентов фирмы «Алкор Био». В результате выявлены положительные тесты на: ультракаин — 3,9%, мепивакаин — 2,1%, лидокаин — 3,8% случаев. Тесты выявили значимую корреляцию с клинической картиной ( $r > 0,5$ ). Учитывая возможность развития аллергических реакций на эпинефрин, было проведено исследование специфических IgE на лидокаин, мепивакаин, ультракаин с одновременным определением антител к эпинефрину реагентами фирмы «Алкор Био». В 11,8% случаев выявлены положительные тесты на эпинефрин. Среди обследованных у 17 человек (11,6%) были отмечены отрицательные антитела к МА, у 2 выявлен положительный тест на эпинефрин. При этом у этих двух пациентов в анамнезе имелись указания на развитие ангиоотека и респираторных симптомов (в т. ч. удушье) при применении комбинированного препарата артикаин + эпинефрин. Таким образом, сделан вывод о том, что истинные IgE-реакции на МА развиваются достаточно редко, но поскольку эти реакции могут носить жизнеугрожающий характер, то исследования, в т. ч. *in vitro*, по установлению причинного этиофактора целесообразно проводить.

Следует отметить проводимую работу фирмы «Алкор Био» в направлении разработки АллергоФлоу — первого отечественного теста для определения уровня активации базофилов методом проточной цитометрии. Поскольку данный метод может быть чрезвычайно полезен при диагностике гиперчувствительности немедленного типа, сложных случаев IgE-зависимой лекарственной аллергии и определении латентной сенсibilизации, фирмой активно ведется работа по расширению ассортимента аллергенов, в т. ч. аллергенов на различные МА, для совместного использования с тест-системой АллергоФлоу.

*Исследование IgG* не относится к собственно диагностическим тестам и проводится, как правило, в комплексе с определением IgE. По данным литературы, роль IgG к аллергенам до конца не ясна. Полагают, что имеется по крайней мере два функционально различающихся вида IgG4-антител, к одному из которых относятся блокирующие антитела, а к другому — анафилактические. Существуют

исследования, в которых не доказана связь между наличием в сыворотке крови специфических IgG и IgG4 к аллергену и клиническими проявлениями атопии. Однако известно, что IgG характеризуют частоту контактов с аллергеном.

Авторами исследованы IgG к МА. В результате у пациентов с непереносимостью МА выявлены IgG на: артикаин — 2,4%, мепивакаин — 1,84%, прилокаин — 1%, лидокаин — 4% случаев. Полученный опыт [23, 24] позволяет авторам заключить, что определение IgG при аллергии на МА является вспомогательным инструментом диагностики и должно интерпретироваться совместно с определением IgE. Когда результаты определения IgG совпадают с результатами определения IgE, то с высокой долей вероятности мы полагаем, что это аллергическая реакция. По большей части положительные результаты коррелируют с предшествующими контактами с лекарственным аллергеном [25].

### ТЕСТ АКТИВАЦИИ БАЗОФИЛОВ (ВАТ)

В последние десятилетия ВАТ является классическим методом диагностики аллергии. Базофилы и мастоциты играют центральную роль в аллергических реакциях немедленного типа. D.G. Ebo [18] указывает на возрастающий интерес исследователей к ВАТ, при котором активация указанных клеток измеряется методом проточной цитометрии. В настоящее время наиболее часто используются такие маркеры активации базофилов, как CD63 и CD203c. Flow-CAST и CAST-ELISA — это коммерческие анализы, основанные на активации базофилов. CAST-ELISA определяет выделение сульфидилейкотриенов, активированных базофилами, методом ИФА. Анализ выполняется крайне медленно и занимает много рабочего времени, его применение нецелесообразно в условиях загруженности лабораторной службы.

Flow-CAST использует проточную цитометрию для идентификации базофилов, меченных анти-IgE-флуоресцеин-изотиоцианатом и анти-CD63-PE — маркерами активации и дегрануляции. Модификация Flow-CAST с использованием анти-CD203c вместо анти-CD63 улучшает характеристики исследования [25].

Сообщается, что чувствительность и специфичность ВАТ при аллергии на миорелаксанты варьирует от 36% до 92% и от 93% до 100% соответственно [26], а при аллергии к бета-лактамам чувствительность колеблется от 33% до 67%, а специфичность — от 79% до 100% [27]. Можно считать метод ВАТ весьма перспективным для оценки как аллергических реакций немедленного типа, так и неаллергической гиперчувствительности [28]. Имеется ограниченный опыт использования метода ВАТ при лекарственной аллергии на МА. Так, Н.В. Бычковой исследованы реакции 189 человек (средний возраст 37 лет) на МА группы артикаина, лидокаина, мепивакаина (разведение 1:30). Реже всего сенсibilизация выявлена у пациентов на препараты группы лидокаина (8%) и мепивакаина (3%). Среди препаратов группы артикаина частота положительных реакций у пациентов варьировала от 41% до 18% в зависимости от состава препарата. Автор заключает, что использование лидокаина, мепивакаина и артикаина, в которых нет консервантов, является предпочтительным для пациентов [29].

### Тесты для диагностики аллергических реакций замедленного типа на местные анестетики

Для диагностики аллергических реакций замедленного типа на МА рекомендуются тесты: трансформации

лимфоцитов (ТТЛ); торможения миграции макрофагов; идентификации клеточных мембран; цитотоксичности лимфоцитов; микросомальной продукции антител [15].

ТТЛ основан на анализе пролиферации Т-лимфоцитов в присутствии причинно-значимого лекарственного аллергена. В зависимости от препарата чувствительность этого теста составляет 60–70%, специфичность — 85–93% [30].

Клиническая картина также определяет чувствительность теста: при легких и среднетяжелых формах аллергических проявлений чувствительность выше (58–89%) [31], чем при тяжелых буллезных дерматитах (25–75%) [32]. К недостаткам можно отнести длительность проведения теста (5–7 дней), необходимость дорогостоящего оборудования и хорошо обученного персонала, опасность радиоактивного заражения. В настоящее время радиоактивные метки чаще заменяют флуорохромами. Однако имеются лишь единичные указания на использование метода ТТЛ для диагностики аллергии на МА [33]. Все чаще как альтернатива ТТЛ применяются другие, менее трудоемкие и менее опасные методы определения маркеров активации Т-клеток, хотя ТТЛ до сих пор является «золотым стандартом».

### ИЗМЕРЕНИЕ АКТИВАЦИОННЫХ МАРКЕРОВ И ЦИТОКИНОВ

После антигенной стимуляции на Т-клетках экспрессируются активационные маркеры, такие как CD25, CD69, CD40L, CD71, HLA-Dr, которые можно измерять методами проточной цитометрии или иммунофлуоресценции с использованием специфических моноклональных антител. Имеются немногочисленные работы, в которых упоминается их использование при аллергии на лекарства [34, 35].

Так как замедленные реакции на лекарства характеризуются появлением сенсibilизированных Т-лимфоцитов, для определения иммунного ответа могут применяться и другие методы:

- ♦ измерение уровня лимфоцитов, экспрессирующих хемокиновые рецепторы (CCR4, CCR7, CCR10) — проводится методом проточной цитометрии и иммуногистохимии. Рядом авторов показана их роль в Т-клеточном воспалении кожи [36];
- ♦ определение цитокинов ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-13, интерферона-гамма методами проточной цитометрии и методом ИФА. Авторы показали высокую диагностическую значимость этих методов (75% и 79% соответственно) [37, 38]. Цитокины можно определять и в супернатантах методом ELISpot, который напоминает ИФА;
- ♦ определение цитотоксичности Т-лимфоцитов и натуральных киллеров. Определяют цитотоксичные протеазы (гранзим В и гранулизин). Используют методы иммуногистохимии и ELISpot. Доказана низкая чувствительность у пациентов с DRESS-синдромом, но более высокая чувствительность — с синдромом Стивенса — Джонсона и токсикоэпидермальным некролизом [39]. Некоторые авторы предлагают определение кожного лимфоцит-ассоциированного антигена методом цитофлуориметрии [40];
- ♦ определение транскрипционных белков (c-maf, GATA3, T-bet, STATs, p38MARK методами полимеразной цепной реакции и проточной цитометрии [41].

В настоящее время прогностическими методами можно считать только генетические маркеры, как, например, показано для некоторых этнических групп в отношении определенных препаратов (абакавир, карбамазепин, дапсон и аллопуринол) [42, 43]. Однако генетических корреляций с аллергией на МА пока не выявлено.

Таким образом, большинство описанных методов лабораторной диагностики лекарственной аллергии на МА, за исключением определения специфических IgE и IgG и ВАТ, пока доступны только исследовательским лабораториям.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственная аллергия представляет собой важную проблему для здравоохранения в связи со смертностью в случае серьезных диагностических ошибок. Однако непереносимость МА встречается гораздо чаще, чем истинная аллергия. Правильный диагноз и определение причинно-значимого лекарства помогут избежать врачебных ошибок, связанных как с риском применения более опасного внутривенного наркоза, так и с неоправданным избеганием необходимого МА.

Кожные и провокационные пробы являются «золотым стандартом» диагностики, но опасны и имеют ряд ограничений. Различные гуморальные и клеточные тесты *in vitro* помогают в оценке немедленных и замедленных реакций на МА, и мы должны их иметь в виду.

Однако ни один из лабораторных тестов не обладает абсолютной достоверностью. Как правило, эти тесты имеют достаточную специфичность, но их чувствительность варьирует. Тесты *in vitro* не могут быть абсолютной заменой тестов *in vivo*, однако они могут использоваться как дополнительные методы, чтобы повысить чувствительность диагностических процедур. Преимуществами лабораторной диагностики лекарственной аллергии на МА являются безопасность для больного и относительно высокая информативность, которую можно повысить комбинацией различных методов.

## Благодарность

Публикация осуществлена при поддержке ГК «Алкор Био» в соответствии с внутренней политикой и действующим законодательством РФ.

## Acknowledgement

The publication is supported by GC «Alkor Bio» according to the internal policy and existing legislation.

## Литература/References

- Demoly P, Adkinson N.F., Brockow K. et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;(69):420–437. DOI: 10.1111/all.12350.
- Хайтов Р.М., Ильина Н.И. Национальное руководство: Аллергология и иммунология. М.; 2009. [Khaitov R.M., Ilyina N.I. National guideline: Allergology and immunology. M.; 2009 (in Russ.).]
- Lirk P., Hollmann M.W., Strichartz G. The science of local anesthesia: basic research, clinical application, and future directions. *Anesth Analg*. 2018;126(4):1381–1392. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002665.
- Kirksey M.A., Haskins S.C., Cheng J., Liu S.S. Local anesthetic peripheral nerve block adjuvants for prolongation of analgesia: a systematic qualitative review. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137312. DOI: 10.1371/journal.pone.0137312.
- El-Boghdady K., Pawa A., Chin K.J. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local Reg Anesth*. 2018;11:35. DOI: 10.2147/LRA.S154512.
- Shah J., Votta-Velis E.G., Borgeat A. New local anesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2018;32(2):179–185. DOI: 10.1016/j.bpa.2018.06.010.
- Ильина Н.И., Латышева Т.В., Мясникова Т.Н. и др. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей (часть 2). Российский аллергологический журнал. 2013;(6):25–40. [Ilyina N.I., Latysheva T.V., Myasnikova T.N. et al. Drug allergy. Guidelines for doctors (part 2). *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2013;(6):25–40 (in Russ.).]
- Pichler W.J., Hausmann O. Classification of drug hypersensitivity into allergic, pi, and pseudo-allergic forms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;171(3–4):166–179. DOI: 10.1159/000453265.
- Мясникова Т.Н., Романова Т.С., Хлудова Л.Г., Латышева Т.В. Диагностика лекарственной аллергии: современный взгляд на проблему. *PMЖ*. 2018;126(1):28–32. [Myasnikova T.N., Romanova T.S., Khludova L.G., Latysheva T.V. Diagnosis of drug allergy: a modern view of the problem. *PMJ*. 2018;126(1):28–32 (in Russ.).]
- Brockow K., Garvey L.H., Aberer W. et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs — an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68(6):702–712. DOI: 10.1111/all.12142.

- Адо А.Д., Прошина Ю.А., Лусс Л.В., Бондарева Г.П. и др. Тест торможения естественной миграции лейкоцитов *in vivo* для специфической диагностики лекарственной аллергии. Практическое пособие по клинической иммунологии и аллергологии. Под ред. Р.М. Хайтова. М.: ТОРУС ПИРЕСС; 2005. [Ado A.D., Proshina Yu.A., Luss L.V., Bondareva G.P. et al. Test of inhibition of natural migration of leukocytes *in vivo* for specific diagnosis of drug allergy. Practical guide to clinical immunology and allergology. Ed. R.M. Khaitov. M.: TORUS PRESS; 2005 (in Russ.).]
- Lazarenko L.L. Buccal provocative test in saliva for determination of hypersensitivity to dental materials. *Allergy*. 2017;72:705.
- Романова Т.В. Особенности диагностики *in vivo* лекарственной аллергии, протекающей по замедленному типу. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2019. [Romanova T.V. Diagnostic features of *in vivo* delayed-type drug allergy. Thesis. M.; 2019 (in Russ.).]
- Torres M.J., Romano A., Celik G. et al. Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: similarities and differences between Europe and North America. *Clin Transl Allergy*. 2017;7(1):7. DOI: 10.1186/s13601-017-0144-0.
- Mayorga C., Ebo D.G., Lang D.M. et al. Controversies in drug allergy: *in vitro* testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):56–65. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.022.
- Mayorga C., Celik G., Rouzair P. et al. *In vitro* tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2016;71(8):1103–1134. DOI: 10.1111/all.12886.
- Berroa F., Lafuente A., Javaloyes G. et al. The usefulness of plasma histamine and different tryptase cut-off points in the diagnosis of perianaesthetic hypersensitivity reactions. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(2):270–277. DOI: 10.1111/cea.12237.
- Ebo D.G., Leysen J., Mayorga C. et al. The *in vitro* diagnosis of drug allergy: status and perspectives. *Allergy*. 2011;66(10):1275–1286. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02661.x.
- Ebo D.G., Faber M., Elst J. et al. *In vitro* diagnosis of immediate drug hypersensitivity during anesthesia: a review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1176–1184. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.01.004.
- Fontaine C., Mayorga C., Bousquet P.J. et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate sßs-lactam allergy. *Allergy*. 2007;62(1):47–52. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01268.x.
- Lazarenko L. Detection of IgE- and IgG-antibodies to local anaesthetics and dental materials. What is the diagnostic value? *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2012;67:128.
- Totolyan A., Lazarenko L. Monitoring of IgE — Antibodies in dental allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2011;66:161–162.
- Lazarenko L. Allergy in Dental Practice: Myth or Reality? In: British Society for Allergy and Clinical Immunology Annual Meeting 8–10 July, 2013 Telford International Centre, UK, Telford; 2013.
- Лазаренко Л.Л., Сесь Т.П. Гуморальный иммунный ответ при непереносимости протезных материалов и местных анестетиков. *Медицинская иммунология*. 2015;17(5):100. [Lazarenko L.L., Sess T.P. Humoral immune response with intolerance to prosthetic materials and local anesthetics. *Medical immunology*. 2015;17(5):100 (in Russ.).]
- Sanz M.L., Gamboa P., De Weck A.L. A new combined test with flow cytometric basophil activation and determination of sulfidoleukotrienes is useful for *in vitro* diagnosis of hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;136(1):58–72. DOI: 10.1159/000082586.
- Sanz M.L., Gamboa P.M., Mayorga C. Basophil activation tests in the evaluation of immediate drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(4):298–304. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32832d5311.
- Hausmann O.V., Gentinetta T., Bridts C.H., Ebo D.G. The basophil activation test in immediate-type drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(3):555–566. DOI: 10.1016/j.iac.2009.04.011.
- Hoffmann H.J., Santos A.F., Mayorga C. et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy*. 2015;70(11):1393–1405. DOI: 10.1111/all.12698.
- Бычкова Н.В. Возможности лаборатории в диагностике лекарственной гиперчувствительности. Российский иммунологический журнал. 2019;13(22):181–185. [Bychkova N.V. Laboratory capabilities in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Russian immunological journal*. 2019;13(22):181–185 (in Russ.).]
- Pichler W.J., Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2004;59(8):809–820. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00547.x.
- Mayorga C., Doña I., Perez-Inestrosa E. et al. The value of *in vitro* tests to diminish drug challenges. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1222. DOI: 10.3390/ijms18061222.
- Roujeau J.-C., Albengres E., Moritz S. et al. Lymphocyte transformation test in drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 1985;78(1):22–24. DOI: 10.1159/000233856.
- Orasch C.E., Helbling A., Zanni M.P. et al. T-cell reaction to local anaesthetics: relationship to angioedema and urticaria after subcutaneous application-patch testing and LTT in patients with adverse reaction to local anaesthetics. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 1999;29(11):1549–1554. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1999.00693.x.
- Beeler A., Zaccaria L., Kawabata T. et al. CD69 upregulation on T cells as an *in vitro* marker for delayed-type drug hypersensitivity. *Allergy*. 2008;63(2):181–188.
- Porebski G., Gschwend-Zawodniak A., Pichler W.J. *In vitro* diagnosis of T cell-mediated drug allergy. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(4):461–470. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03701.x.
- Tapia B., Padiál A., Sánchez-Sabaté E. et al. Involvement of CCL27-CCR10 interactions in drug-induced cutaneous reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):335–340. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.04.034.
- Martin M., Wurpts G., Ott H. et al. *In vitro* detection and characterization of drug hypersensitivity using flow cytometry. *Allergy*. 2010;65(1):32–39. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02143.x.
- Lochmatter P., Beeler A., Kawabata T.T. et al. Drug-specific *in vitro* release of IL-2, IL-5, IL-13 and IFN- $\gamma$  in patients with delayed-type drug hypersensitivity. *Allergy*. 2009;64(9):1269–1278. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.01985.x.
- Zawodniak A., Lochmatter P., Yerly D. et al. *In vitro* detection of cytotoxic T and NK cells in peripheral blood of patients with various drug-induced skin diseases. *Allergy*. 2010;65(3):376–384. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02180.x.



40. Blanca M., Torres M.J., Leyva L. et al. Expression of the skin-homing receptor in peripheral blood lymphocytes from subjects with nonimmediate cutaneous allergic drug reactions. *Allergy*. 2000;55(11):998–1004. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00628.x.
41. Cornejo-García J.A., Fernández T.D., Torres M.J. et al. Differential cytokine and transcription factor expression in patients with allergic reactions to drugs. *Allergy*. 2007;62(12):1429–1238. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01542.x.
42. Zhang F.-R., Liu H., Irwanto A. et al. HLA-B\* 13: 01 and the dapsonе hypersensitivity syndrome. *N Engl J Med*. 2013;369(17):1620–1628. DOI: 10.1056/NEJMoa1213096.
43. Hung S.-I., Chung W.-H., Liou L.-B. et al. HLA-B\* 5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102(11):4134–4139. DOI: 10.1073/pnas.0409500102.

#### Сведения об авторах:

- <sup>1,2</sup>Лазаренко Людмила Леонидовна — к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, ORCID iD 0000-0002-5324-7395;
- <sup>3</sup>Шабанов Дмитрий Владимирович — к.м.н., научный сотрудник, ORCID iD 0000-0003-2342-8678;
- <sup>4</sup>Сесь Татьяна Павловна — д.м.н., профессор, ORCID iD 0000-0001-7903-0023;
- <sup>3</sup>Федоскова Татьяна Германовна — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией, ORCID iD 0000-0003-1456-3923;
- <sup>1,4</sup>Толоян Арег Артемович — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID iD 0000-0003-4571-8799.
- <sup>1</sup>ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. 197101, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14.
- <sup>2</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.
- <sup>3</sup>ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.
- <sup>4</sup>ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

**Контактная информация:** Лазаренко Людмила Леонидовна, e-mail: lazarenko@list.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 02.03.2020.

#### About the authors:

- <sup>1,2</sup>Lyudmila L. Lazarenko — MD, PhD, allergist and immunologist, ORCID iD 0000-0002-5324-7395;
- <sup>3</sup>Dmitriy V. Shabanov — MD, PhD, researcher, ORCID iD 0000-0003-2342-8678;
- <sup>4</sup>Tat'yana P. Ses' — MD, PhD, Professor, ORCID iD 0000-0001-7903-0023;
- <sup>3</sup>Tat'yana G. Fedoskova — MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory, ORCID iD 0000-0003-1456-3923;
- <sup>1,4</sup>Areg A. Totolyan — MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, ORCID iD 0000-0003-4571-8799.
- <sup>1</sup>Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology. 14, Mira str., St. Petersburg, 197101, Russian Federation.
- <sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation.
- <sup>3</sup>NRC Institute of Immunology. 24, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation.
- <sup>4</sup>I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University. 6–8, L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation.
- Contact information:** Lyudmila L. Lazarenko, e-mail: lazarenko@list.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 02.03.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-48-51

## Аэропаллинологический мониторинг пыльцы сорных трав и плесневых грибов

О.П. Уханова<sup>1</sup>, М.А. Богданова<sup>1</sup>, И.В. Желтова<sup>2</sup>, А.А. Юдин<sup>3</sup>, Ф.А. Щербинин<sup>3</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ СК «Городская поликлиника № 1», Невинномысск, Россия<sup>3</sup>ООО «Терафарм», Ставрополь, Россия

### РЕЗЮМЕ

Пыльца амброзии — один из доминирующих таксонов пыльцы, вызывающих поллиноз у людей. В Европе сенсibilизация к пыльце амброзии колеблется от 2,5% до 60%. Согласно прогнозам к 2041–2060 гг. сенсibilизация к амброзии будет широко распространена по всей Европе, угрожая эпидемией амброзийного поллиноза. Ставропольский край является эндемичным, т. к. 80% территории заражено амброзией (*Ambrosia artemisiifolia* и *Ambrosia trifida*). Даже низкая нагрузка пыльцой (менее 5 пг/м<sup>3</sup>) может стать причиной развития респираторных аллергических симптомов. Концентрация пыльцы амброзии в количестве 10–20 зерен/м<sup>3</sup> воздуха способна индуцировать обострение бронхиальной астмы у пациентов.

По результатам аэропаллинологических исследований впервые установлен пыльцевой спектр атмосферного воздуха за период вегетации сорных растений, включая карантинный сорняк амброзию, и спороношения плесневых грибов. Зарегистрирована динамика пыления амброзии в августе и сентябре 2019 г. в зависимости от метеорологических условий. Полученные данные были использованы для составления календаря пыления сорных трав и спор плесневых грибов в г. Ставрополе. Результаты проведенных аэропаллинологических исследований могут быть использованы в дальнейшем в рутинной практике врачами аллергологами-иммунологами для лучшего управления респираторными аллергическими заболеваниями как с профилактической, так и с лечебной целью.

**Ключевые слова:** мониторинг пыльцы, поллиноз, амброзия, календарь цветения, споры плесневых грибов.

**Для цитирования:** Уханова О.П., Богданова М.А., Желтова И.В. и др. Аэропаллинологический мониторинг пыльцы сорных трав и плесневых грибов. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(1):48–51. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-48-51.

## Aeropalynological monitoring of weed pollen and mold spores

O.P. Ukhanova<sup>1</sup>, M.A. Bogdanova<sup>1</sup>, I.V. Zheltova<sup>2</sup>, A.A. Yudin<sup>3</sup>, F.A. Shcherbinin<sup>3</sup><sup>1</sup>Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation<sup>2</sup>City Polyclinics No. 1, Nevinnomyssk, Russian Federation<sup>3</sup>LLC "Terapharm", Stavropol, Russian Federation

### ABSTRACT

*Ambrosia pollen is one of the dominant pollen taxa causing pollinosis in humans. In Europe, sensitization to ragweed pollen ranges from 2.5% to 60%. According to forecasts by 2041–2060, sensitization to ragweed will be widespread throughout Europe, threatening an epidemic of ragweed pollen allergy. Stavropol region is endemic since 80% of the land is affected by Ambrosia (i.e., *Ambrosia artemisiifolia* and *Ambrosia trifida*). Even low pollen load (less than 5 pg/m<sup>3</sup>) can cause respiratory allergic symptoms. Ambrosia count of 10–20 grains/m<sup>3</sup> may induce asthma exacerbations.*

*The authors have analyzed aeropalynological studies and have described for the first time pollen spectrum in the atmospheric air during weed vegetation period (including quarantine weed Ambrosia) and mold sporulation period. The dynamics of ragweed pollination in August–September 2019 depending on meteorological conditions was recorded. These findings were applied to create a calendar of weed pollination and mold sporulation in Stavropol. The results of aeropalynological studies can be further used by allergists and immunologists in daily practice to control respiratory allergic diseases and to improve both preventive and therapeutic measures.*

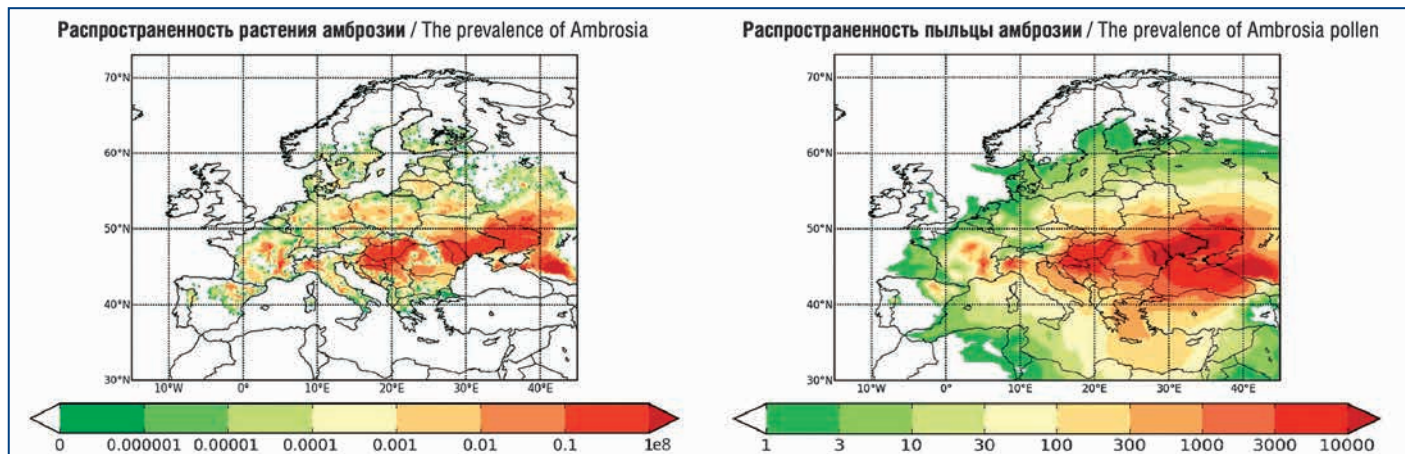
**Keywords:** pollen monitoring, pollen allergy, ragweed, pollen calendar mold spores.

**For citation:** Ukhanova O.P., Bogdanova M.A., Zheltova I.V. et al. Aeropalynological monitoring of weed pollen and mold spores. Russian Medical Review. 2020;4(1):48–51. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-48-51.

### ВВЕДЕНИЕ

Климатикогеографические особенности Ставропольского края способствуют распространению аллергии на пыльцу растений (поллиноза). Ставропольский край является эндемичным, т. к. 80% территории заражено амброзией (*Ambrosia artemisiifolia* и *Ambrosia trifida*) [1]. Пыльца амброзии — один из доминирующих таксонов пыльцы, вызывающих поллиноз у людей. В Европе сенсibilизация к пыльце амброзии колеблется от 2,5% до 60%, в Ставропольском крае

поллинозом страдают до 40% населения (рис. 1) [2–4]. Даже низкая нагрузка пыльцой (менее 5 пг/м<sup>3</sup>) может стать причиной развития респираторных аллергических симптомов [5]. Концентрация пыльцы амброзии в количестве 10–20 зерен/м<sup>3</sup> воздуха способна индуцировать обострение бронхиальной астмы у пациентов. Согласно прогнозам исследователей Atopica project к 2041–2060 гг. сенсibilизация к амброзии будет широко распространена по всей Европе, угрожая эпидемией амброзийного поллиноза [4].



**Рис. 1.** Карты произрастания и пыльцевой нагрузки амброзии в Европе (Доступно по ссылке: polleninfo.org [4])

**Fig. 1.** The maps of Ambrosia growth and pollen growth in Europe (available at: polleninfo.org [4])

Впервые на Юге России аэропалинологический мониторинг был начат в г. Краснодаре в 1966–1970 гг. аллергологом А.И. Остроумовым и продолжен Т.Г. Гигинейшвили в 1982 г., обеспечив отечественную аллергологию ценными данными. Однако потепление климата привело к увеличению распространения и изменению сроков цветения таксонов аллергенных растений. Таким образом, проведение аэропалинологических исследований не утратило своей актуальности и в настоящее время. С научной и практической точки зрения изучение поллинозов находится на стыке нескольких наук, требующих совместных усилий специалистов биологического и медицинского профилей. Создание календаря пыления аллергенных растений и спороношения грибов через интеграцию ботанических, аэропалинологических, эпидемиологических и клинических методов исследования позволит лучше управлять респираторными аллергическими заболеваниями и улучшить качество жизни пациентов.

**Цель работы:** составить календарь пыления аллергенных растений на основании данных аэропалинологического мониторинга 2019 г.



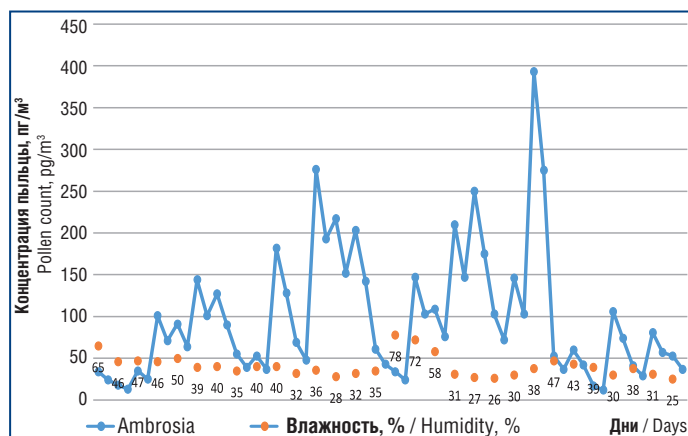
**Рис. 2.** Волюметрический пыльцеуловитель Ланзони VPPS 2000

**Fig. 2.** Volumetric pollen and particle sampler Lanzoni VPPS 2000

### СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В течение вегетационного периода с 10 февраля 2019 г. по 30 октября 2019 г. на волюметрическом пыльцеуловителе Ланзони VPPS 2000 проводились аэропалинологические исследования по стандартной методике. Ловушка установлена на крыше здания ООО «Терафарм» и обслуживается сотрудниками кафедры клинической иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России (рис. 2). Морфологическая идентификация пыльцевых зерен и спор плесневых грибов проводилась после подготовки слайдов и их просмотра в световом микроскопе. Мониторинг качества подготовки слайдов, выполнения работы, построение календаря предоставлены Е.А. Северовой. Результаты пыльцевого мониторинга были использованы для составления календаря пыления аллергенных растений и спороношения плесневых грибов за 2019 г.

Кроме амброзии поллиноз в Ставропольском крае вызывается цветением деревьев и злаковых трав. В связи с этим выделяют три периода: первый связан с цветением деревьев (Acer — клен, Betula — береза, Populus — тополь, Salix — ива, Quercus — дуб, Ulmus — вяз), второй — с цветением злаковых трав Poaceae (Gramineae) и третий пери-



**Рис. 3.** Колебания концентрации пыльцы амброзии в зависимости от влажности (осадков) в августе 2019 г.

**Fig. 3.** Fluctuations of Ambrosia pollen count depending on humidity (precipitations) in August 2019

од — с цветением или вегетацией сорных трав (Ambrosia — амброзия, Artemisia — полынь, Chenopodiaceae — маревые, Plantago — подорожник). Так как наиболее тяжелым является амброзийный поллиноз, на основании аэропалинологических исследований был построен календарь пыления сорных растений и спор грибов.

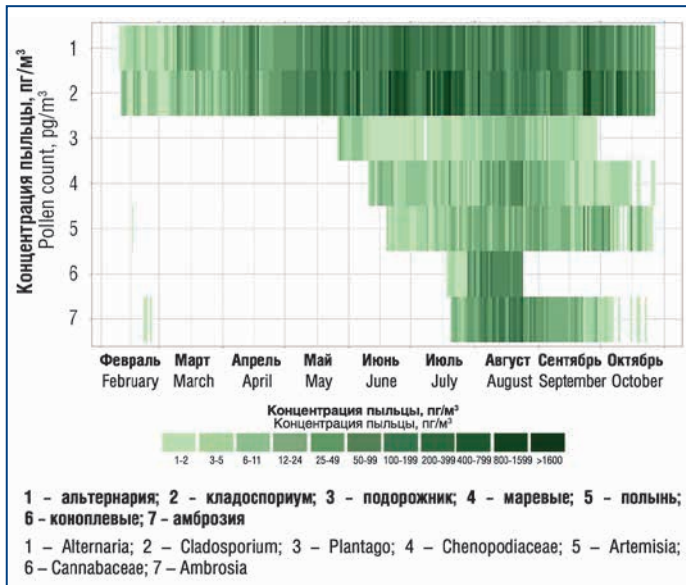


Рис. 4. Календарь пыления сорных трав и спороношения плесневых грибов (пг/м³)

Fig. 4. The calendar of weed pollination and mold sporulation (pg/m³)

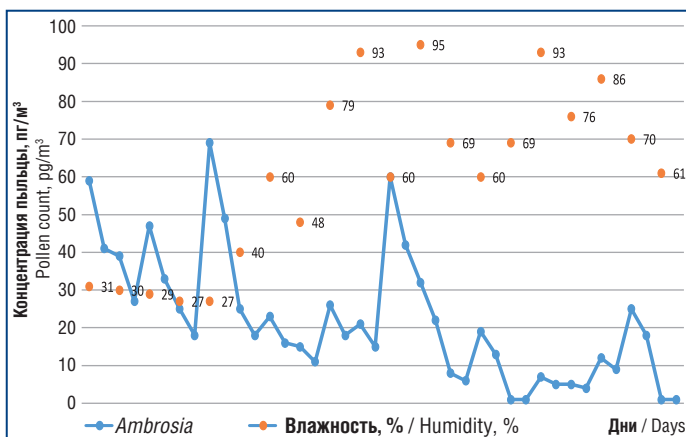


Рис. 5. Динамика снижения концентрации пыльцы амброзии в сентябре 2019 г.

Fig. 5. The dynamics of the decrease in *Ambrosia* pollen count in September 2019

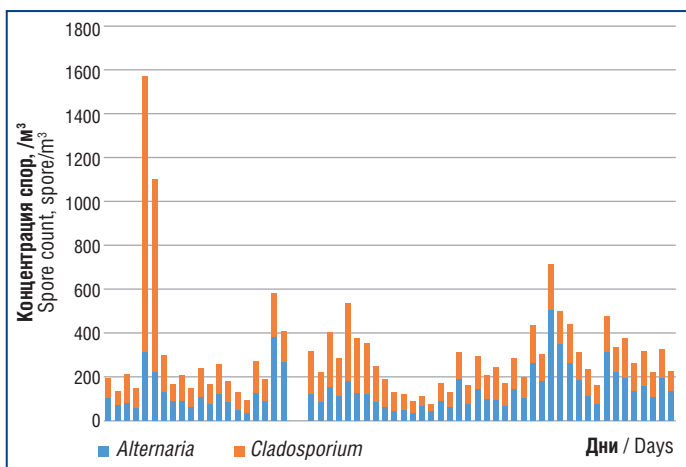


Рис. 6. Концентрация спор плесневых грибов родов *Cladosporium* и *Alternaria* в августе 2019 г.

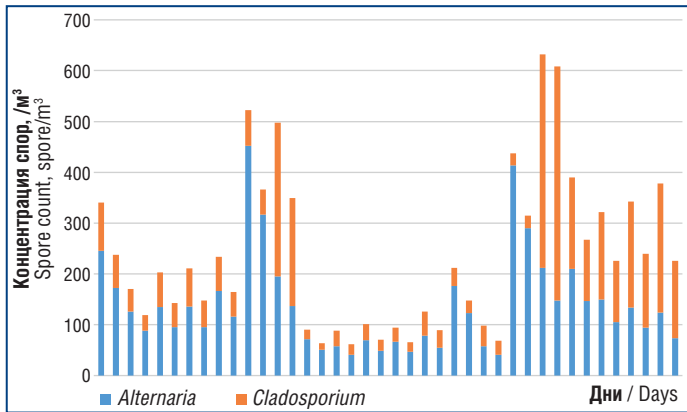
Fig. 6. The count of *Cladosporium* and *Alternaria* spores in August 2019

Начало сезона пыления амброзии было зафиксировано 22.06.2019 низкой пыльцевой нагрузкой — 2 пг/м³. С 26.06.2019 до конца июля концентрация постепенно нарастала, в среднем до 7 пг/м³. В первую неделю августа зарегистрирован средний уровень концентрации пыльцы — 24 пг/м³. Наиболее интенсивный пыльцевой сезон наблюдался в Ставрополе с пиковыми значениями от 06.08.2019 до 24.08.2019 г. (спин: 2146,7 пг/м³, пиковая концентрация амброзии: 76,7 пг/м³, 28-дневная концентрация превышала 100 пг/м³). В целом продолжительность пыльцевого сезона составила 66 дней. Колебания концентрации пыльцы амброзии происходили синхронно, что подтверждает значительное влияние погодных условий (уровня влажности) на общую пыльцевую нагрузку — чем ниже влажность, тем выше концентрация пыльцы в воздухе (рис. 3) [6]. Полынь и лебеда зацвели практически одновременно, и первые две декады июля регистрировалась низкая пыльцевая нагрузка, в среднем до 10 пг/м³. Однако в первой декаде августа зарегистрировано динамичное увеличение концентрации пыльцы полыни с пиковым значением до 115 пг/м³ к 24.08.2019. Фоновое наличие других таксонов аллергенных растений, таких как конопля, лебеда и подорожник, регистрировалось на среднем уровне, и 28-дневная концентрация не превышала 100 пг/м³. Последовательность цветения сорных трав зарегистрирована в следующем порядке: конец мая — подорожник, первая декада июня — маревые (лебеда), середина июня — полынь, последняя декада июля — коноплевые и амброзия. Следует отметить, что низкие концентрации амброзии и полыни впервые были зарегистрированы в середине февраля 2019 г. В целом наблюдается доминирование таксонов пыльцы амброзии над остальными таксонами сорных трав за весь сезон пыления сорных трав (рис. 4).

В сентябре наблюдалось синхронное снижение уровня концентрации пыльцы амброзии в связи с окончанием периода вегетации растений и увеличением влажности воздуха [7]; 28-дневная концентрация пыльцы не превышала 60 пг/м³, оставаясь на уровне средних значений практически весь месяц (рис. 5).

Таким образом, результаты исследований подтверждают высокую этиологическую значимость амброзии в развитии поллинозов у наших пациентов. Учитывая этот факт, следует проводить не только симптоматическую, но и болезнь-модифицирующую терапию пыльцой амброзии, т. е. аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ). С апреля 2020 г. доступна сублингвальная иммунотерапия таблетками из пыльцы амброзии Рагвизакс (компания «АЛК-Абелло А/С») [8]. Доказанная эффективность и высокий профиль безопасности препарата расширяют возможности оказания специализированной медицинской помощи пациентам с амброзийным поллинозом в амбулаторных условиях [6, 9–13].

Исследованием сезонной динамики спор плесневых грибов установлено, что доминирующими родами грибов в атмосферном воздухе г. Ставрополя являются *Cladosporium* и *Alternaria* (рис. 6 и рис. 7). Следует отметить, что весь период аэропалеонтологического мониторинга ежедневно (с 10.02.2019 по 27.10.2019) регистрировались споры грибов. С февраля по июль доминировали споры грибов рода *Cladosporium*, не превышая низкой концентрации в воздухе — 900 спор/м³. С третьей декады июля до первой декады августа наблюдается постепенное увеличение спор грибов рода *Cladosporium* до среднего уровня 1256 спор/м³. За весь сезон спороношение грибов рода *Alternaria* не превышало 500 спор/м³, т. е. оставалось низким (рис. 7).



**Рис. 7.** Концентрация спор плесневых грибов родов *Cladosporium* и *Alternaria* в сентябре 2019 г.

**Fig. 7.** The count of *Cladosporium* and *Alternaria* spores in September 2019

### Выводы

1. Амброзия является доминирующим таксоном пыльцы сорных растений. Сопоставление данных этиопатогенеза и клинической картины поллинозов позволит индивидуально подобрать каждому пациенту наиболее эффективную схему АСИТ.
2. Спороношение грибов родов *Cladosporium* и *Alternaria* наблюдается весь период вегетации и может быть причиной развития респираторной аллергии у пациентов в Ставропольском крае. Выявление сенсибилизации к плесневым грибам должно быть обязательным в стандартах оказания медицинской помощи населению Ставропольского края с целью дифференциально-диагностического подхода и этиотропного подбора АСИТ.
3. Календарь пыления растений, составленный в г. Ставрополе в 2019 г., является одним из профилактических инструментов практической аллергологии, позволяющим пациентам планировать свою деятельность и отдых и самостоятельно прогнозировать, таким образом, течение поллиноза.

### Литература/References

1. Оськин А.А. Борьба с амброзией обыкновенной в Ставропольском крае. Защита и карантин растений. 2002;12:33–34. [Os'kin A.A. Control of common ragweed in Stavropol' region. Zashchita i Karantin Rastenii. 2002;12:33–34 (in Russ.).]
2. Chen K.W., Marusciac L., Tamas P.T. et al. Ragweed Pollen Allergy: Burden, Characteristics, and Management of an Imported Allergen Source in Europe. Int Arch Allergy Immunol. 2018;176(3–4):163–180. DOI: 10.1159/000487997.
3. Резник С.Я. Амброзия обыкновенная (*Ambrosia artemisiifolia* L.) в России: распространение, изобилие, вред и меры контроля. Амброзия обыкновенная. Первое международное обозрение амброзии. РАН, Зоологический институт. 2009;26:88–97. [Reznik S. Ya. Common Ambrosia (*Ambrosia artemisiifolia* L.) in Russia: distribution, abundance, harm and control measures. Ambrosia common is the first international ragweed review. Russian Academy of Sciences, Zoological Institute. 2009;26:88–97 (in Russ.).]
4. European ragweed pollen load maps obtained from European Allergen Network (provided by Medical University of Vienna) with the permission to use. (Elrctronic resource). URL: <https://www.polleninfo.org/country-choose.html>. Access date: 28.12.2019.
5. Tosi A., Wüthrich B., Bonini M., Pietragalla-Köhler B. Time lag between Ambrosia sensitisation and Ambrosia allergy: a 20-year study (1989–2008) in Legnano, northern Italy. Swiss Med. Wkly. 2011;141:115–126. DOI: 10.4414/smw.2011.13253.
6. Погода в Ставрополе на август 2019. (Электронный ресурс). URL: [https://avgust-2019.meteogu.ru/rus/stavropolskij\\_kraj/stavropol/](https://avgust-2019.meteogu.ru/rus/stavropolskij_kraj/stavropol/). Дата обращения: 28.12.2019. [Weather in Stavropol in August 2019. (Elrctronic resource). URL: [https://sentyabr-2019.meteogu.ru/rus/stavropolskij\\_kraj/stavropol/](https://sentyabr-2019.meteogu.ru/rus/stavropolskij_kraj/stavropol/). Access date: 28.12.2019 (in Russ.).]
7. Погода в Ставрополе на сентябрь 2019. (Электронный ресурс). URL: [https://sentyabr-2019.meteogu.ru/rus/stavropolskij\\_kraj/stavropol/](https://sentyabr-2019.meteogu.ru/rus/stavropolskij_kraj/stavropol/). Дата обращения: 28.12.2019. [Weather in Stavropol in September 2019. (Elrctronic resource). URL: [https://sentyabr-2019.meteogu.ru/rus/stavropolskij\\_kraj/stavropol/](https://sentyabr-2019.meteogu.ru/rus/stavropolskij_kraj/stavropol/). Access date: 28.12.2019 (in Russ.).]
8. Nolte H., Hébert J., Berman G. et al. Randomized controlled trial of ragweed allergy immunotherapy tablet efficacy and safety in North American adults. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2013;110:450–456. DOI: 10.1016/j.anai.2013.03.013.

9. Creticos P.S., Maloney J., Bernstein D.I. et al. Efficacy and safety of ragweed SLIT-tb in NA and EU adults. J Allergy Clin Immunol. 2013;131:1342–1349. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.03.019.
10. Maloney J., Berman G., Gagnon R. et al. Sequential Treatment Initiation with Timothy Grass and Ragweed Sublingual Immunotherapy Tablets Followed by Simultaneous Treatment Is Well Tolerated. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4:301–309. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.11.004.
11. Nolte H., Amar N., Bernstein D.I. et al. Safety and tolerability of a short ragweed sublingual immunotherapy tablet. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2014;113:93–100. DOI: 10.1016/j.anai.2014.04.018.
12. Kim H., Waserman S., Hébert J. et al. Efficacy and safety of ragweed sublingual immunotherapy in Canadian patients with allergic rhinoconjunctivitis. Allergy Asthma Clin Immunol. 2014;10:10–55. DOI: 10.1186/1710-1492-10-55.
13. Nelson H.S. Ragweed allergy immunotherapy tablet MK-3641 (Ragwitek) for the treatment of allergic rhinitis. Expert Rev Clin Immunol. 2018;14(12):1003–1011. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1538788.

### Сведения об авторах:

*Уханова Ольга Петровна* — д.м.н., профессор кафедры иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования; врач аллерголог-иммунолог, ORCID iD 0000-0002-7247-0621;

*Богданова Мария Александровна* — аспирант кафедры иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования, ORCID iD 0000-0002-3184-1326;

*Желтова Ирина Васильевна* — врач аллерголог-иммунолог, ORCID iD 0000-0002-3408-157X;

*Юдин Александр Анатольевич* — медбрат, ORCID iD 0000-0003-1061-5626;

*Щербинин Филипп Александрович* — координатор, ORCID iD 0000-0001-9350-3085.

*ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.*

*ГБУЗ СК «Городская поликлиника № 1». 357107, Россия, г. Невинномысск, ул. Низяева, д. 33.*

*ООО «Терафарм». 355000, Россия, г. Ставрополь, ул. Севрюкова, д. 31А.*

**Контактная информация:** Уханова Ольга Петровна, e-mail: [uhanova\\_1976@mail.ru](mailto:uhanova_1976@mail.ru). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 04.02.2020.**

### About the authors:

*Olga P. Ukhanova* — MD, PhD, Professor of the Department of Immunology with the Course of Postgraduate Education, allergist and immunologist, ORCID iD 0000-0002-7247-0621;

*Mariya A. Bogdanova* — MD, postgraduate student of the Department of Immunology with the Course of Postgraduate Education, ORCID iD 0000-0002-3184-1326;

*Irina V. Zheltova* — MD, allergist and immunologist, ORCID iD 0000-0002-3408-157X;

*Aleksandr A. Yudin* — male nurse, ORCID iD 0000-0003-1061-5626;

*Filipp A. Shcherbinin* — coordinator, ORCID iD 0000-0001-9350-3085.

*Stavropol State Medical University. 310, Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation.*

*City Polyclinics No. 1 of Nevinnomyssk. 33, Nizyaev str., Nevinnomyssk, 357107, Russian Federation.*

*LLC "Terapharm". 31A, Sevryukov str., Stavropol, 355000, Russian Federation.*

**Contact information:** *Olga P. Ukhanova*, e-mail: [uhanova\\_1976@mail.ru](mailto:uhanova_1976@mail.ru). **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests. Received 04.02.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-52-57

## Синдром Стивенса — Джонсона

Г.М. Нуртдинова<sup>1</sup>, Е.С. Галимова<sup>1</sup>, О.И. Кучер<sup>2</sup>, В.К. Муслимова<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ РБ ГКБ № 21, Уфа, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить структуру заболеваемости и клинические особенности больных с синдромом Стивенса — Джонсона (ССД), находившихся на стационарном лечении в аллергологическом отделении ГБУЗ РБ ГКБ № 21 (Уфа) в 2008–2018 гг.

**Материал и методы:** выполнен ретроспективный анализ заболеваемости ССД на примере больных, находившихся на лечении в аллергологическом отделении ГБУЗ РБ ГКБ № 21 (Уфа) за 10-летний период. Всего в исследование включено 147 пациентов: 54 (37%) мужчины и 93 (63%) женщины. Средний возраст пациентов составил  $46,65 \pm 1,4$  года. Диагноз устанавливался на основании комплекса исследований, которые включали в себя сбор анамнеза, объективный осмотр, лабораторные и инструментальные исследования (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиография (ЭКГ), рентгенологическое исследование органов грудной клетки).

**Результаты исследования:** у 133 (91%) пациентов был диагностирован синдром Стивенса — Джонсона, у 14 (9%) пациентов — синдром Лайелла. Синдромы у 23 (15,6%) пациентов были вызваны вирусными инфекциями (цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса, вирусом иммунодефицита человека), у 94 (64%) — различными лекарственными препаратами. Этиология заболевания была неясной у остальных 30 (20,4%) пациентов. Среди 94 случаев заболевания, вызванного лекарственными препаратами, 6 пациентов принимали несколько препаратов до появления симптомов, и поэтому причинный медикамент не был идентифицирован. Развитие ССД вызвали: антибиотики — 35 (37%) случаев, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — 14 (15%) случаев, противовирусные препараты — 6 (6%) случаев, противосудорожные препараты — 5 (5%) случаев, антигипертензивные препараты — 5 (5%) случаев, анальгетики — 4 (4%) случая, витамины — 4 (4%) случая, препараты йода — 3 (3%) случая, другие препараты — 1 (1%) случай.

**Заключение:** ССД чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин. Факторами развития ССД в большинстве случаев являются лекарственные препараты и возбудители вирусных и бактериальных инфекций. Чаще всего ССД развивается в ответ на применение НПВП, антибактериальных, химиотерапевтических лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** синдром Стивенса — Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, синдром Лайелла, многоформная эксудативная эритема, лекарственная аллергия, антибиотики, НПВП.

**Для цитирования:** Нуртдинова Г.М., Галимова Е.С., Кучер О.И., Муслимова В.К. Синдром Стивенса — Джонсона. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(1):52–57. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-52-57.

## Stevens — Johnson syndrome

G.M. Nurtdinova<sup>1</sup>, E.S. Galimova<sup>1</sup>, O.I. Kucher<sup>2</sup>, V.K. Muslimova<sup>1</sup><sup>1</sup>Bahkir State Medical University, Ufa, Russian Federation<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 21, Ufa, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim:** to assess morbidity pattern and clinical features of Stevens — Johnson syndrome (SJS) in patients of the Department of Allergy of City Clinical Hospital No. 21 (Ufa) in 2008–2018.

**Patients and Methods:** 10-year retrospective analysis of SJS morbidity in City Clinical Hospital No. 21 was performed. 147 patients (54 men (37%) and 93 women (63%)) were enrolled in the study. Mean age was  $46.65 \pm 1.4$  years. Diagnosis was verified by complex examination including history taking, general examination, laboratory and instrumental tests (complete blood count, blood biochemistry, urinalysis, electrocardiography, chest X-ray).

**Results:** 133 patients (91%) were diagnosed with SJS and 14 patients (9%) with Lyell's syndrome. The symptoms were induced by viral infections (cytomegalovirus, herpes simplex virus, human immunodeficiency virus) in 23 patients (15.6%) and various drugs in 94 patients (64%). In 30 patients (20.4%), the cause was unknown. Among 94 patients in whom SJS was induced by drugs, 6 patients taken several medications, therefore, causative drug was not identified. SJS was initiated by antibiotics in 35 patients (37%), non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in 14 patients (15%), antivirals in 6 patients (6%), anticonvulsants in 5 patients (5%), antihypertensives in 5 patients (5%), analgesics in 4 patients (4%), vitamins in 4 patients (4%), iodine-containing drugs in 3 patients (3%), and other drugs in 1 patient (1%).

**Conclusion:** SJS is more common in women than in men. In most cases, triggering factors for SJS and Lyell's syndrome are medications as well as viral and bacterial causative agents. In most cases, SJS occurs in response to drugs, i.e., NSAIDs and antibiotics.

**Keywords:** Stevens — Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, erythema multiforme exudative, drug allergy, antibiotics, NSAIDs.

**For citation:** Nurtdinova G.M., Galimova E.S., Kucher O.I., Muslimova V.K. Stevens — Johnson syndrome. Russian Medical Review. 2020;4(1):52–57. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-52-57.

## ВВЕДЕНИЕ

Синдром Стивенса — Джонсона (ССД) — это тяжелая форма многоформной экссудативной эритемы, которая характеризуется поражением кожи и слизистых оболочек двух и более органов, сопровождается выраженными водно-электролитными нарушениями, массивной потерей белка и высоким риском сепсиса [1, 2]. С каждым годом отмечается рост аллергических заболеваний, что в большой мере вызвано увеличенным потреблением лекарственных препаратов, широким применением профилактических прививок, появлением огромного количества новых химических веществ [2–4]. Частота встречаемости синдрома составляет 1–6 случаев на 1 млн населения, и в последние десятилетия этот показатель растет. ССД развивается, главным образом, у мужчин в возрасте 20–40 лет [2, 5]. Заболевание является следствием распространенной клеточной смерти кератиноцитов, что ведет к отделению значительных участков кожи в эпидермодермальном соединении, эти участки принимают вид ошпаренной кожи. Клеточная гибель также ведет к отслойке слизистой оболочки, что вызывает типичные симптомы ССД: высокую лихорадку, боль в коже от умеренной до сильной, страх и слабость. Заболевание имеет непредсказуемое течение [6]. Причиной ССД служат инфекционные агенты: вирусы — простого герпеса, Коксаки, ЕСНО (Enteric Cytopathic Human Orphan — эховирусы), гриппа, паротита, ВИЧ и др.; бактерии — микоплазма, гистоплазма, тифозная, туберкулезная и дифтерийная палочки, а также хламидии, гемолитический стрептококк и др.; лекарственные препараты (пенициллин, стрептомицин, тетрациклин, сульфаниламиды, барбитураты, ацетилсалициловая кислота, гризеофульвин, аминазин, кодеин); вакцины полиомиелита, БЦЖ [7–9]. В последние десятилетия значительно увеличилась частота заболеваемости ССД, что подчеркивает актуальность данной темы. К группе повышенного риска относятся пациенты с ВИЧ, онкологическими заболеваниями. Чем старше пациент, тем серьезнее сопутствующее заболевание и чем обширнее поражение кожи, тем хуже прогноз. Смертность составляет 5–12% [5, 10].

**Цель исследования:** изучить структуру заболеваемости и клинические особенности ССД у больных, находившихся на стационарном лечении в аллергологическом отделении ГБУЗ РБ ГКБ № 21 (Уфа) в 2008–2018 гг.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 147 больных ССД и синдромом Лайелла, находившихся на стационарном лечении в аллергологическом отделении ГБУЗ РБ ГКБ № 21 (Уфа) в 2008–2018 гг. Все пациенты — 54 (37%) мужчины и 93 (63%) женщины — находились под нашим наблюдением. Средний возраст пациентов составил  $46,65 \pm 1,4$  года. Диагноз ССД устанавливался на основании комплекса исследований, которые включали в себя сбор анамнеза, объективный осмотр, лабораторные (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи) и инструментальные (ЭКГ, рентгенологическое исследование органов грудной клетки) исследования. У пациентов с ССД вирусной этиологии проведен серологический иммуноферментный анализ на выявление вирусных антител классов IgG, IgM в сыворотке крови к вирусу простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна — Барр (ВЭБ). В исследовании использовались аналитический метод (анализ и обоснование полученных результатов на основе

данных специальной литературы) и статистический метод — статистическая обработка данных с помощью программного пакета Microsoft Office Excel 2013.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За 2008 г. в аллергологическом отделении ГБУЗ РБ ГКБ № 21 (Уфа) пролечено 18 больных с диагнозом ССД, за 2009-й — 24 больных, за 2010-й — 14, за 2011-й — 15, за 2012-й — 12, за 2013-й — 9, за 2014-й — 16, за 2015-й — 15, за 2016-й — 4, за 2017-й — 7, за 2018-й — 8. Синдром Стивенса — Джонсона диагностирован у 133 (91%) пациентов, синдром Лайелла — у 14 (9%).

Аллергию в анамнезе имели 94 (64%) пациента, аллергические реакции в анамнезе отрицали 53 (36%) больных. Причиной развития ССД у 23 (15,6%) больных явилась вирусная инфекция (ЦМВ, ВПГ и ВИЧ (у 6 человек)), у 94 (64%) — различные лекарственные средства. Этиология заболевания не выяснена у остальных 30 (20,4%) пациентов.

Причиной развития заболевания в основном были: антибиотики (37%), чаще всего цефалоспорины и пенициллины; нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП, 20,5%), антитоксические, унитиолсодержащие препараты (10%) и др. (табл. 1). Среди 94 случаев, вызванных лекарственными препаратами, в 6 случаях пациенты принимали несколько препаратов, и поэтому причинный медикамент не был идентифицирован.

В клинической картине ССД преимущественно преобладало поражение слизистой оболочки полости рта с образованием пузырей, эрозий с белесоватым налетом либо покрытых геморрагическими корками (136 (98%) случаев); кожные проявления характеризовались полиморфными высыпаниями в виде эритематозных пятен и пузырей, часто с геморрагическим содержанием (13 (19,4%) случаев). Эрозивные или язвенные поражения конъюнктивы и роговицы глаз, поражения в виде катарального или гнойного кератоконъюнктивита наблюдались у 96 (69%) пациентов. В 74 (53%) случаях было отмечено эрозивное поражение слизистых мочеполовой системы, интоксикация с лихорадкой встречалась у 67 (48%) больных.

По данным лабораторных исследований: лейкоцитоз — 82% случаев; эозинофилия — 19%; ускоренная СОЭ — 76%. В общем анализе мочи протеинурия — 23% случаев, лейкоцитурия — 16%.

Были проведены обследования 52 больных ССД на ВПГ, ВЭБ, ЦМВ. Выявили иммуноглобулины IgG к ЦМВ у 24 (46,2%), IgM — у 5 (9,6%); IgG к ВПГ — у 42 (80,8%) человек, IgM к ВПГ не обнаружены; IgG к ВЭБ — у 15 (28,8%), ВИЧ — у 6 человек.

Все пациенты получали лечение по схеме терапии ССД (кортикостероиды, десенсибилизирующие, детоксикационные препараты). Продолжительность стационарного лечения составила 14–18 дней; 140 пациентов выписались из стационара в удовлетворительном состоянии, 7 пациентов умерли (из них 2 пациента с ВИЧ).

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка Н., 25 лет. Обратилась самостоятельно и была госпитализирована 15.10.2016 в ГБУЗ РБ ГКБ № 21 (Уфа). Предъявляла жалобы на отек губ, глаз, покраснения на запястьях, высыпания в виде пузырей на ладонях, эрозии в полости рта, болезненное мочеиспускание.

**Таблица 1.** Лекарственные препараты, вызвавшие развитие ССД**Table 1.** Causative medications for SJS

Лекарственные препараты Medications		Количество больных, n (%) Number of patients, n (%)
Антибиотики Antibiotics	Пенициллины Penicillin	15 (17%)
	Цефалоспорины Cephalosporins	14 (15,9%)
НПВП NSAIDs		18 (20,5%)
Антидоты, унитиолсодержащие Antidots, unithiol-containing		10 (11,4%)
Противовирусные Antivirals		6 (6,8%)
Антиконвульсанты Anticonvulsants		5 (5,7%)
Антигипертензивные Antihypertensives		5 (5,7%)
Витамины группы В B vitamins		4 (4,6%)
Анальгетики Analgesics		4 (4,6%)
Йодсодержащие препараты Iodine-containing agents		3 (3,4%)
Антиметаболиты (метотрексат) Antimetabolites (methotrexate)		1 (1,1%)
Антигипоксанты (этилметилгидроксипиридина сукцинат) Antihypoxic drugs (ethyl-methyl-hydroxypyridine succinate)		1 (1,1%)
Противогрибковые (флуконазол) Antifungals (fluconazole)		1 (1,1%)
Миорелаксанты (толперизон) Myorelaxants (tolperisone)		1 (1,1%)

**Рис. 1.** Пустулезные пузырьки на кайме губ у пациентки Н.  
**Fig. 1.** Pustules along vermillion border of lips (patient N.)**Рис. 2.** Элементы кожных высыпаний на ладони у пациентки Н.  
**Fig. 2.** Skin rash on the palm (patient N.)

*Из анамнеза:* вредные привычки отсутствуют, воздействию профессиональных вредностей не подвергалась. Операции не проводились. Аллергологический анамнез отягощен: аллергия на пыльцу березы, семейный анамнез не отягощен.

При сборе анамнеза установлено, что ухудшение состояния наступило с 09.03.2016: во время отдыха в Таиланде появились высыпания, обратилась в местный госпиталь с жалобами на слабость, температуру 39 °С, отек губ, подбородка и языка. Через 2 дня на губах и в полости рта появились единичные болезненные пузырьковые высыпания, зажившие через неделю. Обострение повторилось 06.08.2016: отек губ, век, затем появились эритематозные высыпания, пузырьки на губах, в полости рта, на гибательных поверхностях кистей. Лечилась антигистаминными и глюкокортикостероидными препаратами в амбулаторных условиях.

Настоящее ухудшение (15.10.2016) — в течение 2 дней, обострение заболевания ни с чем не связывает.

При физикальном обследовании: общее состояние средней тяжести, сознание ясное. Телосложение пра-

вильное, конституция нормостеническая, рост 165 см, масса тела 52 кг, индекс массы тела 19,1 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы: множественные пустулезные пузырьки на кайме губ (рис. 1), на слизистой оболочке щек, неба небольшие эрозии, покрытые налетом, на месте заживления корочки; пузырьки диаметром 0,5–2,0 см на ладонях, очаги покраснения на пальцах рук и ног (рис. 2). Лимфатические узлы, доступные для пальпации, не увеличены, безболезненны. Кости, мышцы, суставы без видимых изменений. Дыхание везикулярное, частота дыхательных движений (ЧДД) 16 в минуту. Область сердца и крупных сосудов визуально не изменена, тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 75 уд./мин, артериальное давление (АД) 125/80 мм рт. ст. Со стороны органов пищеварения патологии не выявлено, живот при пальпации мягкий, безболезненный, размеры печени по Курлову 9×8×8 см. Селезенка не увеличена, не пальпируется. Стул регулярный. Область почек визуально не изменена, почки не пальпируются. Неврологический



статус: сознание ясное, в пространстве и времени ориентирована правильно.

Клинический анализ крови: лейкоцитоз (лейкоциты  $13,5 \times 10^9/\text{л}$ ), ускоренная СОЭ (26 мм/ч).

Биохимический анализ крови: глюкоза 3,3 ммоль/л, общий белок 75 г/л, креатинин 50 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 20 Ед/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) 14 Ед/л.

Общий анализ мочи: удельный вес 1020 г/л, протеинурии нет, лейкоциты единичные в поле зрения, эритроциты 3–5 в поле зрения.

Проведен иммуноферментный анализ крови на ВПГ, ЦМВ, ВЭБ. Выявлены высокие титры: ВПГ — положительный и ЦМВ — резко положительный.

ЭКГ: ритм правильный, горизонтальное положение электрической оси сердца, синусовая тахикардия, ЧСС 90 уд./мин.

Таким образом, на основании клинических данных и результатов иммунологического исследования выставлен клинический диагноз: многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса — Джонсона вирусной этиологии (ВПГ, ЦМВ), среднетяжелое течение.

Больной проводилось следующее лечение: валацикло-вир 1000 мг 2 р./сут 5 дней; преднизолон 5 мг 5 таблеток в сутки 5 дней, затем снижение дозы на 5 мг каждые 3 дня; преднизолон 120 мг на 200 мл физиологического р-ра в/в капельно 1 р./сут 3 дня; хлоропирамин 2 мл 1 р./сут 7 дней. Дезинтоксикационная терапия: натрия хлорид 0,9% — 400 мл 1 р./сут, глюкоза 5% — 200 мл, калия хлорид 4% — 10 мл, магния сульфат 25% — 10 мл в/в капельно 1 р./сут 5 дней; наружная обработка пораженных участков (слизистая полости рта — 1% р-р метиленового синего, водорода пероксид 1%), на область губ — аппликации с гидрокортизоновой мазью 1% 2 р./сут.

Выписана 26.10.2016 в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, установлена вирусная (ВПГ и ЦМВ) этиология обострений ССД.

## Клиническое наблюдение 2

Пациент М., 32 года. Обратился самостоятельно и был госпитализирован 26.09.2015 в ГБУЗ РБ ГКБ № 21 (Уфа). Предъявлял жалобы на дискомфорт, язвочки и пузыри в полости рта, зуд кожи, везикулы по всему телу и буллы на ладонях, общую слабость.

*Из анамнеза:* вредные привычки отсутствуют, воздействию профессиональных вредностей не подвергался. Операция: аппендэктомия в 2008 г. Аллергологический и семейный анамнез не отягощен.

При сборе анамнеза заболевания установлено, что ухудшение состояния наступило 22.09.2015: заболел остро, когда повысилась температура тела до  $38,2^\circ\text{C}$ , появился дискомфорт в полости рта, эрозии, зуд кожи, везикулезно-буллезные элементы по всему телу, общая слабость. Вышеперечисленные жалобы связывает с инъекциями диклофенака, которые без назначения врача делал по поводу болей в спине, высыпания появились после 3-й инъекции. Самостоятельно никаких мер не принимал, обратился в ГБУЗ РБ ГКБ № 21, госпитализирован на 4-й день болезни.

При физикальном обследовании: общее состояние тяжелое, сознание ясное. Температура тела  $38,0^\circ\text{C}$ . Телосложение правильное, конституция нормостеническая, рост 179 см, масса тела 80 кг, индекс массы тела  $25,0 \text{ кг/м}^2$ .



Рис. 3. Кожные высыпания на ладонях у пациента М.

Fig. 3. Skin rash on the palms (patient M.)



Рис. 4. Высыпания эритематозно-экзематозно-папулезного характера с отслойкой эпидермиса на губах у пациента М.

Fig. 4. Erythematous eczematous papulose rash and epidermis detachment on the lips (patient M.)

Кожные покровы: высыпания эритематозно-экзематозно-папулезного характера с отслойкой эпидермиса (рис. 3), отек лица; на слизистых ротовой полости — эрозии и язвы, местами кровоточащие (рис. 4). Лимфатические узлы, доступные для пальпации, не увеличены, безболезненны. Кости, мышцы, суставы без видимых изменений. Дыхание везикулярное, ЧДД 26 в минуту. Область сердца и крупных сосудов визуалью не изменена, тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 89 уд./мин, АД 120/75 мм рт. ст. Со стороны органов пищеварения патологии не выявлено, живот при пальпации мягкий, безболезненный, размеры печени по Курлову  $9 \times 8 \times 7$  см. Селезенка не увеличена, не пальпируется. Стул регулярный. Область почек визуалью не изменена, почки не пальпируются. Неврологический статус: сознание ясное, в пространстве и времени ориентирован правильно.

Клинический анализ крови: лейкоцитоз (лейкоциты  $10,5 \times 10^9/\text{л}$ ), ускоренная СОЭ (30 мм/ч).

Биохимический анализ крови: глюкоза 4,1 ммоль/л, общий белок 69 г/л, креатинин 58 мкмоль/л, АЛТ 18 Ед/л, АСТ 16 Ед/л.

Общий анализ мочи: удельный вес 1021 г/л, протеинурии нет, лейкоциты единичные в поле зрения.

ЭКГ: ритм правильный, горизонтальное положение электрической оси сердца, синусовая аритмия, ЧСС 69 уд./мин.

Таким образом, на основании клинических данных выставлен клинический диагноз: многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса — Джонсона лекарственной этиологии (диклофенак), тяжелое течение.

Больному проводилось следующее лечение: преднизолон 5 мг — 5 таблеток в сутки 5 дней, затем снижение дозы на 5 мг каждые 3 дня; преднизолон 120 мг на 200 мл физиологического р-ра в/в капельно 1 р./сут 4 дня; хлоропирамин 2 мл 1 р./сут 10 дней; наружная обработка пораженных участков (слизистая полости рта — 1% р-р метиленового синего, водорода пероксид 1%), на область губ — аппликации с гидрокортизоновой мазью 1% 2 р./сут 10 дней, на корки — 0,1% гентамициновая мазь 2 р./сут 7 дней [11, 12]. Дезинтоксикационная терапия: натрия хлорид 0,9% — 400 мл 1 р./сут, глюкоза 5% — 200 мл, калия хлорид 4% — 10 мл, магния сульфат 25% — 10 мл в/в капельно 1 р./сут 7 дней [13, 14].

На фоне проведенной терапии проявления регрессировали, пациент выписан на 17-е сут в удовлетворительном состоянии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ССД относится к редким заболеваниям, встречается в любом возрасте, преимущественно у людей 20–40 лет. Большинство исследователей отмечают преобладание патологии у пациентов женского пола [3, 12], эти результаты согласуются с данными, полученными в нашем исследовании: ССД чаще наблюдался у женщин (63%), чем у мужчин (37%). Факторами развития ССД в 74–94% случаев являются лекарственные препараты и возбудители вирусных и бактериальных инфекций [11, 13]. По нашим данным, причиной развития ССД у 23 пациентов (15,6%) явилась вирусная инфекция и у 94 (64%) — различные лекарственные препараты. В ряде случаев установить истинную причину ССД трудно или даже невозможно. Это обусловлено несколькими обстоятельствами. Во-первых, пациент принимает лекарственные препараты по поводу определенного заболевания. И возбудитель заболевания, и лекарственный препарат могут быть причинами развития ССД. Во-вторых, врач нередко назначает больному одновременно несколько препаратов различных групп. При обследовании пациентов с ССД не удалось установить причину заболевания у 30 (20,4%) человек. Многие патогенные микроорганизмы являются триггерами ССД, но лидируют среди них вирусы. У наших пациентов были выявлены ВПГ, ВЭБ, ЦМВ, ВИЧ.

Следует отметить, что атопический анамнез, аллергические кожные проявления (сыпь, отек Квинке и др.), возникшие при предшествующем применении лекарственного препарата, при повторном его введении повышают вероятность развития ССД. Таким образом, лекарственные препараты являются весомым причинным фактором развития ССД. Любой лекарственный препарат может быть потенциальным индуктором этой жизнеугрожающей патологии. Для профилактики ССД перед назначением лекарственных препаратов необходимо тщательно собрать аллергологический анамнез больного, назначения делать строго по показаниям, соблюдать дозировки препаратов, избегать полипрагмазии и не допускать самолечения.

## Литература

1. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. М.: Трида-Х; 1999.
2. Романова Т.С., Мясникова Т.Н., Хлудова Л.Г., Латышева Т.В. Лекарственная фиксированная эритема в практике врача аллерголога-иммунолога. Российский аллергологический журнал. 2017;(1):36–40.
3. Григорьев Д.В. Многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса — Джонсона и синдром Лайелла — современная трактовка проблемы. Российский медицинский журнал. 2013;(22):1073–1083.
4. Карташова М.Г., Сухова Т.Е., Кряжева С.С. и др. Синдром Стивенса — Джонсона. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012;(6):13–17.
5. Аллергология и иммунология. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
6. Фатенков О.В., Кузьмина Т.М., Рубаненко О.А. и др. Коррекция неблагоприятной побочной реакции на антибиотикотерапию синдрома Стивенса — Джонсона. Российский аллергологический журнал. 2015;(6):68–71.
7. Романова Т.С., Мясникова Т.Н., Хлудова Л.Г., Латышева Т.В. Диагностика лекарственной аллергии: современный взгляд на проблему. Российский медицинский журнал. 2018;(8):28–32.
8. Султанов И.Я., Овчинникова Л.В., Густова А.В. Синдром Стивенса — Джонсона. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2010;(1):137–140.
9. Хаитов Р.М. Клиническая аллергология. М.: МЕДпресс-информ; 2006.
10. Заславский Д.В., Горланов И.А. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с синдромом Стивенса — Джонсона. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2013.
11. Kim H.I., Kim S.W., Park G.Y. et al. Causes and treatment outcomes of Stevens — Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 82 adult patients. Korean J Intern Med. 2012;27:203–210. DOI: 10.3904/kjim.2012.27.2.203.
12. Hirahara K., Kano Y., Sato Y. et al. Methylprednisolone pulse therapy for Stevens — Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis: clinical evaluation and analysis of biomarkers. J Am Acad Dermatol. 2013;(69):496–498. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.04.007.
13. Yamane Y., Matsukura S., Watanabe Y. et al. Retrospective analysis of Stevens — Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 87 Japanese patients — Treatment and outcome. AllergolInt. 2016;65:74–81. DOI: 10.1016/j.alit.2015.09.001.
14. Lee H.Y., Dunant A., Sekula P. et al. The role of prior corticosteroid use on the clinical course of Stevens — Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control analysis of patients selected from the multinational EuroSCAR and RegiSCAR studies. Br J Dermatol. 2012;(167):555–562. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.11074.x.

## References

1. Pytsky V.I., Adrianova N.V., Artomasova A.B. Allergic diseases. M.: Triad-X; 1999 (in Russ.).
2. Romanova T.S., Myasnikova T.N., Khudova L.G., Latsheva T.V. Fixed erythema drug in the practice of an allergist-immunologist. Rossijskij allergologicheskij zhurnal. 2017;(1):36–40 (in Russ.).
3. Grigoriev D.V. Exudative erythema multiforme, Stevens — Johnson syndrome and Lyell syndrome are a modern interpretation of the problem. Rossijskij medicinskij zhurnal. 2013;(22):1073–1083 (in Russ.).
4. Kartashova M.G., Suhova T.E., Kryazheva S.S. et al. Stevens — Johnson Syndrome. Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. 2012;(6):13–17 (in Russ.).
5. Allergology and immunology. Ed. Khaitov R.M., Illin N.I. M.: GEOTAR-Media; 2009.
6. Fatenkov O.V., Kuzmina T.M., Rubanenko O.A. et al. Correction of an adverse adverse reaction to antibiotic therapy — Stevens — Johnson syndrome. Rossijskij allergologicheskij zhurnal. 2015;(6):68–71 (in Russ.).
7. Romanova T.S., Myasnikova T.N., Khudova L.G., Latsheva T.V. Diagnosis of drug allergy: a modern view of the problem. Rossijskij allergologicheskij zhurnal. 2017;(1):36–40 (in Russ.).
8. Sultanov I. Ya., Ovchinnikova L.V., Gustova A.V. Stevens — Johnson syndrome. Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov. Medicina. 2010;(1):137–140 (in Russ.).
9. Haitov R.M. Clinical Allergology. M.: MEDpress-inform; 2006 (in Russ.).
10. Zaslavsky D.V., Gorlanov I.A. Federal Clinical Guidelines for the Management of Patients with Stevens — Johnson Syndrome. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. 2013 (in Russ.).
11. Kim H.I., Kim S.W., Park G.Y. et al. Causes and treatment outcomes of Stevens — Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 82 adult patients. Korean J Intern Med. 2012;27:203–210. DOI: 10.3904/kjim.2012.27.2.203.
12. Hirahara K., Kano Y., Sato Y. et al. Methylprednisolone pulse therapy for Stevens — Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis: clinical evaluation and analysis of biomarkers. J Am Acad Dermatol. 2013;(69):496–498. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.04.007.
13. Yamane Y., Matsukura S., Watanabe Y. et al. Retrospective analysis of Stevens — Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 87 Japanese patients — Treatment and outcome. AllergolInt. 2016;65:74–81. DOI: 10.1016/j.alit.2015.09.001.
14. Lee H.Y., Dunant A., Sekula P. et al. The role of prior corticosteroid use on the clinical course of Stevens — Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control analysis of patients selected from the multinational EuroSCAR and RegiSCAR studies. Br J Dermatol. 2012;(167):555–562. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.11074.x.

**Сведения об авторах:**

<sup>1</sup>Нуртдинова Гузель Масхутовна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID iD 0000-0002-1662-821X;

<sup>1</sup>Галимова Елена Станиславовна — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID iD 0000-0002-3788-2284;

<sup>2</sup>Кучер Ольга Ивановна — заведующая аллергологическим отделением, ORCID iD 0000-0003-3874-6492;

<sup>1</sup>Муслимова Виктория Камилевна — студентка 5-го курса, ORCID iD 0000-0001-6074-0551.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

<sup>2</sup>ГБУЗ РБ ГКБ № 21. 450071, Россия, г. Уфа, проезд Лесной, д. 3.

**Контактная информация:** Галимова Елена Станиславовна, e-mail: lenagalimova@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 30.01.2020.**

**About the authors:**

<sup>1</sup>Guzel M. Nurtdinova — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, ORCID iD 0000-0002-1662-821X;

<sup>1</sup>Elena S. Galimova — MD, PhD, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, ORCID iD 0000-0002-3788-2284;

<sup>2</sup>Olga I. Kucher — MD, Head of the Department of Allergy, ORCID iD 0000-0003-3874-6492;

<sup>1</sup>Viktoriya K. Muslimova — student of the 5<sup>th</sup> course, ORCID iD 0000-0001-6074-0551.

<sup>1</sup>Bahkir State Medical University. 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation.

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 21. 3, Lesnoi passage, Ufa, 450071, Russian Federation.

**Contact information:** Elena S. Galimova, e-mail: lenagalimova@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 30.01.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-58-61

## Наследственный ангионевротический отек: случай из практики

Е.В. Андропова<sup>1</sup>, Е.К. Бельтюков<sup>2</sup>, Т.С. Лепешкова<sup>2,3</sup><sup>1</sup>ООО «Семейный доктор», Магнитогорск, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия<sup>3</sup>МАУ «ДГП № 13», Екатеринбург, Россия

### РЕЗЮМЕ

Несмотря на осведомленность врачей, наследственный ангионевротический отек (НАО) до настоящего времени остается серьезной проблемой как в педиатрии, так и во взрослой клинической практике, часто скрываясь под масками других заболеваний. Повторяющиеся эпизоды потенциально опасного для жизни отека кожи, слизистых и подслизистых оболочек могут стать фатальными. Клиническое наблюдение, приведенное в статье, показывает многообразие клинических проявлений НАО, которые, с одной стороны, демонстрируют разную локализацию, с другой — идентичны с симптомами других заболеваний (поллиноз, пиелонефрит, цистит и др.). Тщательный сбор анамнеза и анализ объективных данных помогают выделить ключевые признаки НАО, своевременно поставить диагноз, подтвердить его исследованиями концентрации и активности ингибитора С1-эстеразы, провести генетические исследования у пациента и его родственников. Своевременно поставленный диагноз и адекватная терапия такими препаратами, как икатибант (Фиразир) и ингибитор С1-эстеразы, позволяют избежать летальных исходов и значительно улучшить качество жизни пациентов с НАО.

**Ключевые слова:** наследственный ангиоотек (НАО), атопия, абдоминальная атака, дефект системы комплемента, брадикинин, икатибант, ингибитор С1-эстеразы.

**Для цитирования:** Андропова Е.В., Бельтюков Е.К., Лепешкова Т.С. Наследственный ангионевротический отек: случай из практики. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(1):58–61. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-58-61.

## Hereditary angioedema: case report

E.V. Andronova<sup>1</sup>, E.K. Bel'tyukov<sup>2</sup>, T.S. Lepeshkova<sup>2,3</sup><sup>1</sup>LLC "Family doctor", Magnitogorsk, Russian Federation<sup>2</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation<sup>3</sup>Children's City Polyclinic No. 13, Yekaterinburg, Russian Federation

### ABSTRACT

Despite the awareness of doctors, hereditary angioedema is still an important issue both in children and adults being often masqueraded by other diseases. Recurrent episodes of potentially life-threatening skin, mucosal, and submucosal edema can be fatal. This paper describes case report which demonstrates the diversity of clinical signs of angioedema. These signs illustrate various localization of angioedema while being the symptoms of other diseases (i.e., hay fever, pyelonephritis, cystitis etc.). Careful history taking and analysis of objective data help define key signs of hereditary angioedema, early diagnose and verify the disease (by measuring concentration and activity of C1 esterase inhibitor), and perform genetic testing in patients and their relatives. Early diagnosis and adequate treatment with icatibant (Firazyr) and C1 esterase inhibitor prevent fatal outcome and significantly improve the quality of life of patients with hereditary angioedema.

**Keywords:** hereditary angioedema, atopy, abdominal attack, complement defect, bradykinin, icatibant, C1 esterase inhibitor.

**For citation:** Andronova E.V., Bel'tyukov E.K., Lepeshkova T.S. Hereditary angioedema: case report. Russian Medical Review. 2020;4(1):58–61. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-58-61.

### ВВЕДЕНИЕ

Наследственный ангионевротический отек (НАО) — редкое, потенциально жизнеугрожающее, генетически детерминированное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, встречающееся примерно у 1 из 50 000 человек [1–4]. Мутация в гене *SERPINC1* приводит к дефициту количества ингибитора С1-эстеразы и/или снижению его функциональной активности. При раннем дебюте НАО у многих пациентов он тем не менее остается нераспознанным на протяжении десятков лет. Типичными ошибочными диагнозами являются аллергический или идиопатический ангионевротический отек, а в некоторых случаях — анафилаксия.

Основными симптомами НАО выступают отеки кожи и слизистых/подслизистых оболочек, вызываемые брадикинином, который высвобождается под действием самых разнообразных триггеров [1]. Характерной особенностью НАО является отсутствие зуда, гиперемии кожи, сопутствующей крапивницы, а также клинического эффекта от лечения системными глюкокортикостероидами (ГКС) и антигистаминными препаратами (АГП) [1, 4].

Для профилактики развития отеков больным НАО назначаются андрогены (даназол) или антифибринолитические препараты [1, 5]. Для лечения приступов НАО применяют икатибант (Фиразир) — блокатор В<sub>2</sub>-рецепторов брадикинина. Для краткосрочной профилактики и ле-

чения атак применяется также ингибитор С1-эстеразы человека [1, 6, 7].

По данным литературных источников, больные НАО крайне редко имеют сопутствующие аллергические заболевания. Однако бывают единичные случаи совместных проявлений НАО и атопии [8].

Приводим описание такого случая.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная Г., 30 лет, была осмотрена врачом аллергологом-иммунологом частного медицинского центра после многочисленных консультаций врачей других специальностей.

*Из анамнеза:* до года росла и развивалась соответственно возрасту. Вакцинирована в детстве согласно календарю прививок без реакций и осложнений. С 7-летнего возраста стали беспокоить периодические приступы кашля при контакте с домашней пылью. Симптомы были достаточно легкими и проходили самостоятельно без приема АГП. С 10 лет присоединились симптомы атопического конъюнктивита. С 25 лет стали проявляться легкие симптомы сезонного аллергического риноконъюнктивита (апрель — май, июль — сентябрь).

*Наследственный анамнез* отягощен по сахарному диабету 2 типа (бабушка со стороны матери). У сестры в детстве периодически отмечалась отечность губы (проходила самостоятельно, к врачу не обращалась); с возрастом добавились симптомы холодовой крапивницы. У сына наблюдаются проявления аллергического риноконъюнктивита (на домашнюю пыль и пыльцу деревьев).

*Из акушерско-гинекологического анамнеза:* в 2008 г. у пациентки был выкидыш; в 2009 г. — оперативные роды (ребенок — живой мальчик). Повторное кесарево сечение в 2016 г. (ребенок — живая девочка), после чего спустя 3 мес. появились тянущие боли в низу живота с позывами на мочеиспускание. На осмотре врачом-гинекологом при болях в животе пальпаторно отмечалась выраженная болезненность (цитологическое исследование: норма; при ультразвуковом исследовании: отечность органов малого таза). Далее наблюдалась у гинеколога с диагнозом «аденомиоз» и с 2018 по 2019 г. получала оральные контрацептивы. Периодичность абдоминальных болей была 1 раз в 3–4 мес. В 2018 г. было несколько эпизодов «цистита», сопровождавшихся внезапной болью в области половых органов. В комплексную терапию пациентки всегда включались курсы антибактериальных препаратов; при этом, со слов женщины, врачи всякий раз сомневались в целесообразности таких назначений, т. к. результаты анализов всегда были в пределах нормы.

В октябре 2017 г. больной были установлены 4 зубных титановых имплантата и удален зуб, после чего у пациентки сразу же увеличились шейные и подчелюстные лимфатические узлы. Была осмотрена стоматологом и челюстно-лицевым хирургом, проведена антибактериальная терапия и местное лечение димексидом. Осмотрена гематологом, который не нашел данных за болезнь крови. В феврале 2018 г. после механического воздействия в области бедра возник отек, плотный на ощупь, зудящий, без изменения цвета кожи, сохранявшийся на протяжении 7–10 дней. Затем (с апреля 2018 г.) практически ежемесячно стали беспокоить отеки разной локализации (подмышечная область, спина, ноги), сопровождавшиеся периоди-

чески незначительным зудом. Отеки всегда были плотные на ощупь, с четкими границами, с небольшой гиперемией на 2-й день (когда отек начинал увеличиваться), болезненные, негорячие на ощупь и самостоятельно проходили за 3–4 дня. На фоне месячной терапии ГКС и АГП (без существенной динамики) отеки рецидивировали. Пациентка была осмотрена дерматологом, хирургом, неврологом, гематологом, сосудистым хирургом — диагноз не был установлен. В течение 2018 г. больная получила 15 курсов антибиотиков.

В ноябре 2018 г. на фоне «полного здоровья» появился выраженный отек правой кисти, сопровождавшийся зудом, нараставший в течение нескольких часов. Бригадой скорой медицинской помощи были введены ГКС и АГП, эффект отсутствовал. На следующие сутки отек распространился на предплечье и сохранялся в течение недели. В декабре 2018 г. во время имплантации зуба появилась отечность лица, в т. ч. губ, нараставшая в течение суток, затем прошла самостоятельно в течение недели.

В январе 2019 г. обратилась на консультацию к аллергологу-иммунологу, было проведено обследование и выявлены следующие отклонения: анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 101 г/л), анизцитоз (микро), незначительная гипохромия, эозинофилия (13,9%, абс. количество: 870 кл/мкл); С4-компонент комплемента 0,06 г/л (норма: 0,15–0,57 г/л); антитела к С1q комплемента 14,03 отн. ед/мл (норма: до 10 отн. ед/мл), ингибитор С1-эстеразы 0,52 Ед/мл (норма: 0,7–1,3 Ед/мл). Анализ крови на специфические IgE к аллергенам (RIDA, Санкт-Петербург, апрель 2019 г.) выявил сенсibilизацию к пыльце березы — 1,11 МЕ/мл, ольхи — 1,66 МЕ/мл, смеси трав — 2,12 МЕ/мл, ржи — 2,91 МЕ/мл, к моркови — 0,93 МЕ/мл, пшенице (мука) — 1,23 МЕ/мл, клещу домашней пыли (*Dermatophagoides farinae*) — 0,83 МЕ/мл (норма: до 0,34 МЕ/мл). Уровень общего IgE — менее 25 МЕ/мл (норма: до 100 МЕ/мл). Сенсibilизация к пыльце деревьев и клещам домашней пыли совпадала с данными аллергологического анамнеза.

При дообследовании в ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (центральная клинико-диагностическая лаборатория) методом иммунотурбидиметрии: ингибитор С1-эстеразы количественный 33,4 мг/дл (норма: 23–41 мг/дл), функциональная активность 9,38% (норма: 70–130%), С4 0,36 г/л (норма: 0,09–0,36 г/л). В ФГБНУ «МГНЦ» (лаборатория молекулярно-генетической диагностики) было проведено исследование ДНК на наличие мутаций в гене *SERPING1* (C1NH) и обнаружены 2 неопределенных варианта неопределенного клинического значения в гетерозиготном состоянии: с.874G>C (Ala292Pro) и с.889+81(IVS5+81G>C). Такие же мутации в вышеуказанном гене были выявлены у сестры, матери и сына пациентки (при дальнейшем исследовании в той же лаборатории). При проведении исследования ДНК на наличие протяженных делеций/дупликаций экзонов гена *SERPING1* (C1NH) методом количественной MLPA экзонов (1–8) гена *SERPING1* изменения числа копий последовательности не обнаружены.

В марте 2019 г. у пациентки развился острый пиелонефрит, сопровождавшийся отеком передней брюшной стенки.

В результате проведенного обследования был установлен *основной диагноз:* Первичный иммунодефицит: дефект в системе комплемента (D84.1). Наследственный ангиоотек 1 типа (мутация в гене *SERPING1* с.874G>C (Ala292Pro), с.889+81(IVS5+81G>C)).

*Сопутствующие заболевания:* аллергический риноконъюнктивит легкого персистирующего течения; сенсibilизация к аллергенам пыльцы деревьев, злаковых трав, клещам домашней пыли; анемия легкой степени тяжести.

В мае 2019 г. пациентка была поставлена на диспансерный учет у аллерголога-иммунолога и терапевта по месту жительства. В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по НАО (2019 г.) для купирования атак был рекомендован икатибант (шприц-ручка); для краткосрочной профилактики и купирования атак — концентрат ингибитора С1-эстеразы [1]. Заявка на препараты осуществлялась ежемесячно по мере потребности, в зависимости от частоты атак. За полгода было использовано 2 шприц-ручки икатибанта и 4 флакона ингибитора С1-эстеразы. Для базисной терапии был рекомендован даназол 200 мг 1 р./сут.

При назначении транексамовой кислоты в дозе 1 г/сут отмечались побочные реакции в виде головокружения, ухудшения самочувствия, выраженной болезненности в брюшной полости во время очередной атаки. В августе 2019 г. через 5 дней после установки зубных имплантатов (по решению пациентки без предварительной консультации аллерголога-иммунолога и без краткосрочной профилактики) появилась резкая боль в шее, голове, повысилась артериальное давление до 160/90 мм рт. ст., наблюдалась потеря сознания с судорогами. Через 4 ч от начала атаки внутривенно был введен концентрат ингибитора С1-эстеразы (соответственно массе тела пациентки). Состояние стабилизировалось постепенно, в течение 3 сут сохранялась выраженная головная боль. В сентябре на фоне пиелонефрита с затрудненным мочеиспусканием вновь появился отек передней брюшной стенки. В результате внутривенного введения концентрата ингибитора С1-эстеразы ожидаемого эффекта не последовало. Через 33 дня (отмечена четкая связь с менструальным циклом) на фоне повышения температуры тела до фебрильных цифр и боли в горле на 2-й день отмечены затрудненное глотание, уплотнение в области шеи. На фоне введения икатибанта болезненность в шее уменьшилась через 30 мин, отечность спала в течение суток. В ноябре 2019 г. была потеря сознания с судорогами; сразу был введен икатибант, и в течение одного часа состояние нормализовалось. В январе 2020 г. при обследовании в отделении иммунопатологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России: С4 компонент комплемента 0,02 мг/мл (норма: 0,2–0,55 мг/мл), количественный уровень ингибитора С1-эстеразы составил 2,3 мг/дл (норма: 15–35 мг/дл), функциональная активность менее 5% (норма: 70–130%). В результате дообследования пациентке был установлен диагноз: НАО 1 типа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует редкое сочетание дефекта в системе комплемента (дефицит ингибитора С1-эстеразы человека) и атопии (с детства у пациентки и ее сына отмечался аллергический риноконъюнктивит; увеличивалась концентрация в крови пациентки специфических IgE к пыльце растений и клещам домашней пыли; отмечена связь симптомов риноконъюнктивита с реакцией на домашнюю пыль и пыльцу растений). Кроме того, особенностью данного случая явились разнообразие локализаций ангиоотеков (голова, шея, глотка, мочеполовая система, конечности) и большое число курсов антибиотиков

(15 за 2018 г.). Необходимо отметить, что пациентка осматривалась терапевтом, гинекологом, стоматологом, дерматологом, хирургом, неврологом, гематологом, сосудистым хирургом, но никто из специалистов не заподозрил НАО. В диагностике НАО большое значение имеют тщательный сбор анамнеза и анализ объективных данных, выявление семейной предрасположенности и оценка ответа на терапию системными ГКС и АГП.

В связи с указанными трудностями следует подчеркнуть актуальность просвещения врачей разных специальностей, особенно стоматологов, оториноларингологов, хирургов, гастроэнтерологов, гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, терапевтов, педиатров относительно комплемент-зависимых ангиоотеков, НАО, что поможет существенно улучшить выявляемость таких состояний. От ранней диагностики НАО зависят своевременное назначение эффективных для комплемент-зависимых ангиоотеков лекарственных средств и отмена ненужных препаратов.

В настоящее время проведение своевременной и адекватной терапии НАО способно значительно улучшить качество жизни больных. Наличие таких препаратов, как икатибант (Фиразир), в бесплатном для пациентов доступе (при своевременной постановке таких больных на учет по программе орфанных заболеваний) позволяет избежать летальных исходов [9, 10].

## Благодарность

Компания ООО «Такеда Фармасьютикалз» поддерживала техническую редакцию статьи и обеспечивала взаимодействие между авторами настоящей публикации.

## Acknowledgement

Technical edition and cooperation between the authors is supported by LLC "Takeda Pharmaceuticals".

## Литература

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы 2015 г. Под ред. акад. РАН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. М.: Фармарус Пинт Медиа; 2015.
2. Zuraw B.L. Current and future therapy for hereditary angioedema. Clin Immunol. 2005;114:10–16. DOI: 10.1016/j.clim.2004.08.001.
3. Kerrigan M.J., Naik P. C1 Esterase Inhibitor Deficiency. Stat Pearls Publishing, 2019.
4. Аллергология: фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей. Под ред. акад. РАН и РАМН Р.М. Хаитова. М.: E-noto; 2013.
5. Longhurst H., Zinser E. Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema. Immunol Allergy Clin North Am. 2017;37(3):557–570. DOI: 10.1016/j.iac.2017.04.003.
6. Agostoni A., Bergamaschini L., Martignoni G.C. et al. Treatment of acute attacks of hereditary angioedema with C1-inhibitor concentrate. Ann Allergy. 1980;44(5):299–301. PMID: 6155097.
7. Longhurst H., Zinser E. Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema. Immunol Allergy Clin North Am. 2017;37(3):557–570. DOI: 10.1016/j.iac.2017.04.003.
8. Дробик С., Фомина Д.С., Горячкина Л.А. Наследственный ангиоотек — вопросы клиники и диагностики. Consilium Medicum. 2012;3:40–42.
9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фиразир ЛСР-008206/09 от 16.10.2009. (Электронный ресурс). URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=c5d3ef50-9bd8-45f6-8241-8a626920837b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c5d3ef50-9bd8-45f6-8241-8a626920837b&t=). Дата обращения: 15.02.2020.
10. Malbran A., Riedl M., Ritchie B. et al. Repeat treatment of acute hereditary angioedema attacks with open-label icatibant in the FAST-1 trial. Clin Exp Immunol. 2014;177(2):544–553. DOI: 10.1111/cei.12358.

## References

1. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of urticaria, 2015. Ed. acad. RAS R.M. Khaitov, prof. N.I. Ilyina. M.: Pharmarus Pint Media; 2015 (in Russ.).
2. Zuraw B.L. Current and future therapy for hereditary angioedema. Clin Immunol. 2005;114:10–16. DOI: 10.1016/j.clim.2004.08.001.
3. Kerrigan M.J., Naik P. C1 Esterase Inhibitor Deficiency. StatPearls Publishing, 2019.
4. Allergology: pharmacotherapy without errors. A guide for doctors. Ed. acad. RAS and RAMS R.M. Khaitov. M.: E-noto; 2013 (in Russ.).
5. Longhurst H., Zinser E. Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema. Immunol Allergy Clin North Am. 2017;37(3):557–570. DOI: 10.1016/j.iac.2017.04.003.

6. Agostoni A., Bergamaschini L., Martignoni G.C. et al. Treatment of acute attacks of hereditary angioedema with C1-inhibitor concentrate. *Ann Allergy*. 1980;44(5):299–301. PMID: 6155097.
7. Longhurst H., Zinser E. Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(3):557–570. DOI: 10.1016/j.iac.2017.04.003.
8. Drobik S., Fomina D.S., Goryachkina L.A. Hereditary angioedema — clinical and diagnostic issues. *Consilium Medicum*. 2012;3:40–42 (in Russ.).
9. Instructions for the medical use of the drug Firazir LSR-008206/09 of 16.10.2009. (Electronic resource). URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=c5d3ef50-9bd8-45f6-8241-8a626920837b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c5d3ef50-9bd8-45f6-8241-8a626920837b&t=). Access date: 15.02.2020 (in Russ.).
10. Malbran A., Riedl M., Ritchie B. et al. Repeat treatment of acute hereditary angioedema attacks with open-label icatibant in the FAST-1 trial. *Clin Exp Immunol*. 2014;177(2):544–553. DOI: 10.1111/cei.12358.

#### Сведения об авторах:

<sup>1</sup>Андропова Елена Владимировна — врач аллерголог-иммунолог, ORCID iD 0000-0002-9506-6365;

<sup>2</sup>Бельтюков Евгений Кронидович — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, ORCID iD 0000-0003-2485-2243;

<sup>2,3</sup>Лепешкова Татьяна Сергеевна — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП, врач аллерголог-иммунолог, ORCID iD 0000-0002-0716-3529.

<sup>1</sup>ООО «Семейный доктор». 455034, Россия, г. Магнитогорск, ул. Жукова, д. 11.

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

<sup>3</sup>МАУ «ДГП № 13». 620100, Россия, г. Екатеринбург, ул. Ткачей, д. 16а.

**Контактная информация:** Андропова Елена Владимировна, e-mail: [andronova.elena@mail.ru](mailto:andronova.elena@mail.ru). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 21.02.2020.

#### About the authors:

<sup>1</sup>Elena V. Andronova — MD, allergist and immunologist, ORCID iD 0000-0002-9506-6365;

<sup>2</sup>Evgeniy K. Bel'tyukov — MD, PhD, Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergy, and Immunology, ORCID iD 0000-0003-2485-2243;

<sup>2,3</sup>Tat'yana S. Lepeshkova — MD, PhD, Assistant of the Department of Polyclinic Pediatrics and Pediatrics, allergist and immunologist, ORCID iD 0000-0002-0716-3529.

<sup>1</sup>LLC "Family doctor". 11, Zhukova str., Magnitogorsk, 455034, Russian Federation.

<sup>2</sup>Ural State Medical University. 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation.

<sup>3</sup>Children's City Polyclinic No. 13. 16a, Tkachey str., Yekaterinburg, 620100, Russian Federation.

**Contact information:** Elena V. Andronova, e-mail: [andronova.elena@mail.ru](mailto:andronova.elena@mail.ru). **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 21.02.2020.

## Комбинированная терапия аллергического ринита: поиск оптимального решения

О.М. Курбачева, И.И. Исакова

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Основными задачами в лечении аллергического ринита (АР) являются: достижение и поддержание контроля заболевания, устранение симптомов, снижение риска развития осложнений и повышение качества жизни пациентов. Лечение АР подразумевает комплексный подход, при этом необходимо учитывать течение, степень выраженности симптомов, индивидуальные социальные и психологические особенности пациента, сопутствующую патологию. Очень важны образовательные программы, элиминационные мероприятия, проведение аллерген-специфической иммунотерапии и фармакотерапии.

В основе АР лежит аллергическое воспаление, в котором участвуют многочисленные клетки и медиаторы, и поскольку ключевая роль в развитии клинических симптомов АР принадлежит гистамину и цистеиниловым лейкотриенам, это обуславливает широкое использование антигистаминных препаратов и антагонистов лейкотриеновых рецепторов в лечении данной патологии. Препарат левоцетиризин является эффективным представителем последнего поколения  $H_1$ -блокаторов, монтелукаст — основной представитель класса антилейкотриеновых препаратов, а использование комбинации этих средств может быть стратегией выбора в комплексном лечении больных, страдающих АР.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, антигистаминная терапия, блокаторы  $H_1$ -рецепторов, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, левоцетиризин, монтелукаст, Монтлезир.

**Для цитирования:** Курбачева О.М., Исакова И.И. Комбинированная терапия аллергического ринита: поиск оптимального решения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(1):62–65. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-62-65.

## Combination treatment for allergic rhinitis: optimum solution

O.M. Kurbacheva, I.I. Isakova

NRC Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

The major goals of the treatment of allergic rhinitis (AR) are to establish and maintain disease control, to relief symptoms, to reduce the risk of complications, and to improve the quality of life. AR treatment requires complex approach. Disease course, symptom severity, individual social and psychological patient's characteristics, and comorbidities should be considered. Patient education programs, elimination measures, allergen-specific immunotherapy, and pharmacotherapy are important as well.

Since AR is mediated by allergic inflammation which involves numerous cells and mediators, the key role of histamine and cysteinyl leukotrienes in the development of AR clinical symptoms is well established. As a result, antihistamine drugs and leukotriene receptor antagonists are widely used to treat AR. Levocetirizine is a second-generation  $H_1$  blocker while montelukast is an antileukotriene. Combination of these drugs is the first-line treatment strategy for AR.

**Keywords:** allergic rhinitis, antihistamine therapy,  $H_1$  blockers, antileukotriene receptor antagonists, levocetirizine, montelukast, Montlesir.

**For citation:** Kurbacheva O.M., Isakova I.I. Combination treatment for allergic rhinitis: optimum solution. Russian Medical Review. 2020;4(1):62–65. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-62-65.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Аллергический ринит (АР) — заболевание, в основе которого лежит IgE-опосредованное воспаление слизистой оболочки носа (развивающееся под действием аллергенов), характеризующееся ежедневно проявляющимися хотя бы двумя из следующих симптомов: заложенность носа, выделения из носа (ринорея), чиханье, зуд в полости носа. АР часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма (БА), аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, и безусловно является глобальной медико-социальной проблемой. Распространенность АР составляет от 10 до 40%

населения, и с каждым годом число пациентов, страдающих данным заболеванием, растет. По данным эпидемиологических исследований, в разных регионах России АР болеют 13,9–35% населения, в Англии — 16%, в Дании — 19%, в Германии — 17%. Увеличение распространенности АР связано с такими факторами, как изменение образа жизни и питания [1, 2].

Хотя АР не относится к числу тяжелых, жизнеугрожающих заболеваний, тем не менее его медико-социальное значение обусловлено высокой распространенностью среди детей, подростков и взрослых, в особенности в сочетании с острым и хроническим синуситом, отитом,



БА. Минимальная персистенция аллергического воспаления слизистой носа приводит к более частым вирусным и простудным заболеваниям, что, в свою очередь, способствует увеличению числа больных, требующих длительного и интенсивного лечения, в т. ч. в условиях стационара [1, 2].

АР, несомненно, снижает качество жизни пациентов и мотивирует их обращаться за помощью к врачам всех специальностей. Все специалисты должны знать, что для постановки правильного диагноза АР и назначения адекватной терапии необходимо проведение аллергологического обследования для выявления причинно-значимого аллергена. Причиной АР в подавляющем большинстве случаев служат бытовые, эпидермальные, пыльцевые аллергены, споры низших грибов, частицы насекомых, попадающие в организм ингаляционным путем. К сожалению, приходится констатировать существенную гиподиагностику АР в современном обществе, пациенты длительное время лечатся симптоматически, без установленного правильного диагноза, лишь 18% пациентов направляются к специалисту в течение первого года от начала заболевания [3].

По рекомендации экспертов ВОЗ пациенты с персистирующим АР должны быть обследованы на наличие БА. Основными задачами в лечении АР являются: достижение и поддержание контроля заболевания, устранение симптомов, снижение риска развития осложнений и повышение качества жизни пациентов. Лечение АР подразумевает комплексный подход, при этом необходимо учитывать течение, степень выраженности симптомов, индивидуальные социальные и психологические особенности пациента, сопутствующую патологию. Очень важны образовательные программы, элиминационные мероприятия, проведение аллерген-специфической иммунотерапии и фармакотерапии. Для адекватной фармакотерапии АР в настоящее время используют антигистаминные препараты (АГП) — обратные агонисты  $H_1$ -гистаминовых рецепторов, топические глюкокортикостероиды, препараты кромоглициевой кислоты, ингибиторы лейкотриеновых рецепторов; редко, в крайне тяжелых случаях, назначают системные глюкокортикостероиды.

## АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Более 70 лет при АР применяются АГП. Патогенетическим обоснованием их использования является участие гистамина в аллергическом воспалении как основного медиатора, обладающего широким спектром биологической активности. Выделяют две группы АГП — первого и второго поколения. К АГП первого поколения относятся: гидроксизин, дифенгидрамин, хифенадин, клемастин, мебгидролин, прометазин, хлоропирамин. Они характеризуются низкой селективностью в отношении  $H_1$ -рецепторов и невысокой продолжительностью действия (в течение 4–12 ч). Эти свойства обусловлены конкурентным и быстро обратимым связыванием с рецепторами и вынуждают использовать АГП первого поколения в более высоких дозах 3–4 р./сут для достижения клинического эффекта. К АГП второго поколения относятся акривастин, лоратадин, цетиризин, эбастин, рупатадин, биластин — высокоселективные препараты с продолжительностью действия 18–24 ч. Также к препаратам второго поколения относят активные метаболиты

известных молекул: дезлоратадин — метаболит лоратадина и рупатадина, левоцетиризин — активный изомер цетиризина и фексофенадин — метаболит терфенадина. Преимуществом активных метаболитов является не только высокая селективность, но и отсутствие седативного и кардиотоксического действия. АГП второго поколения неконкурентно связываются с  $H_1$ -рецепторами, образуя комплекс «лиганд — рецептор», который медленно диссоциирует, что обуславливает длительный период полувыведения препарата, позволяя использовать его 1 р./сут. Одним из эффективных и безопасных АГП второго поколения является левоцетиризин.

Левоцетиризин относится к высокоселективным и сильнодействующим АГП, быстро всасывается в кишечнике, достигая максимальной концентрации в плазме через 0,5–1,0 ч после приема. В отличие от большинства АГП первого и второго поколения левоцетиризин показывает системную биодоступность при пероральном приеме более 77%, что свидетельствует о том, что препарат почти полностью попадает в системный кровоток. Левоцетиризин не подвергается метаболизму в печени и не взаимодействует с цитохромом P450, поэтому у него нет конкурентного лекарственного взаимодействия. Это дает возможность сочетать его с антибиотиками, противогрибковыми и другими препаратами и применять у пациентов с патологией печени. Способность связываться и продолжительность связи с  $H_1$ -рецептором у левоцетиризина в 2 раза превышает аффинность цетиризина и приблизительно в 30 раз — аффинность декстроцетиризина [4]. В организме человека левоцетиризин не подвергается инверсии, т. е. не происходит образования декстроцетиризина, что говорит о стабильности вещества. Левоцетиризин обладает в 600 раз большей избирательностью к  $H_1$ -рецепторам, чем к другим рецепторам и ионным каналам, близким по структуре, таким как  $H_2$ -,  $H_3$ -,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы, 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>2</sub>, дофамин D<sub>2</sub>, аденозин A<sub>1</sub> и мускариновые рецепторы. Благодаря этому препарат практически не обладает антихолинергической и антисеротониновой активностью [5]. Перечисленные параметры свидетельствуют об оптимальном фармакокинетическом профиле левоцетиризина и обуславливают его высокую клиническую эффективность и высокий уровень безопасности. Проведено множество клинических исследований, доказывающих клиническую эффективность и безопасность антигистаминных препаратов, где было отмечено выраженное позитивное влияние на тяжесть течения АР и качество жизни пациентов. В ходе исследования XPERT (Xyzal PErSistent Rhinitis Trial) было установлено, что левоцетиризин обладает высокой эффективностью и снижает стоимость длительного лечения. Также при сочетании АР с БА число приступов удушья в группе больных, получавших левоцетиризин, достоверно снижалось [6].

## АНТАГОНИСТ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Для лечения АР может быть использован также монтелукаст — представитель группы антагонистов лейкотриеновых рецепторов, высокоэффективный лекарственный препарат, который значительно улучшает показатели воспаления. Монтелукаст быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь. Прием обычной пищи не влияет на биодоступность и максимальную концентрацию его в плазме. У взрослых при приеме натошак монте-

лукаста в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозировке 10 мг, максимальная концентрация в крови достигается через 3 ч. Биодоступность препарата при приеме внутрь составляет 64%.

Монтелукаст активно метаболизируется в печени. Предполагается, что в процесс метаболизма монтелукаста вовлечены изоферменты цитохрома P450 CYP (3A4 и 2C9), при этом в терапевтических концентрациях монтелукаст не ингибирует изоферменты цитохрома P450 CYP: 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 и 2D6 [7].

Так как монтелукаст эффективен при заболеваниях как верхних, так и нижних дыхательных путей, то он может быть особенно полезным для пациентов, страдающих АР в сочетании с БА. По данным ретроспективного исследования, проведенного Borderias et al., пациентам, страдающим БА в сочетании с АР, дополнительно к ранее назначенной базисной терапии был добавлен монтелукаст. По результатам проведенной работы подтверждена высокая эффективность этой терапевтической стратегии в виде лучшего контроля над клиническими проявлениями как БА, так и АР [8].

Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза заболевания, нельзя не принимать во внимание такую важную составляющую лечебного процесса, как приверженность лечению (комплаентность), т. е. правильное выполнение больным всех рекомендаций врача по лекарственному лечению, нелекарственным процедурам, изменению образа жизни и т. д. Ранее считалось, что каждый пациент активно выполняет назначения врача, что в большинстве случаев соответствовало действительности. Однако постепенно ситуация изменилась, и, по мнению ряда авторов, участились случаи несоблюдения больными полученных рекомендаций [9].

По оценке ВОЗ, примерно половина всех больных не соблюдают рекомендации медицинских работников, что затрудняет лечение. Причины невыполнения рекомендаций различны: частичный или полный отказ от лечения, нерегулярный прием лекарств из-за наступающих побочных эффектов [9]. Существенно улучшить комплаентность возможно, если учитывать индивидуальные особенности пациента, оптимизировать прием препарата, снизить кратность при условии сохранения эффективности и использовать фиксированные комбинации.

## КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Препарат Монтелезир относится к группе комбинированных противоаллергических средств, представляет собой комбинацию монтелукаста и левоцетиризина. Монтелукаст селективно ингибирует CysLT-рецепторы (расположены в клетках гладких мышц бронхов, макрофагах и других противовоспалительных клетках) цистеиниловых лейкотриенов эпителия дыхательных путей. Монтелукаст снижает число эозинофилов в системном кровотоке и дыхательных путях [7]. Левоцетиризин оказывает влияние на гистаминозависимую стадию аллергических реакций: уменьшает миграцию эозинофилов и сосудистую проницаемость, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления и цитокинов.

Действие препарата начинается очень быстро, через 12 мин после приема однократной дозы у 50% пациентов, через 1 ч — у 95% и продолжается в течение 24 ч [7].

По результатам исследований зарубежных авторов оптимальным выбором для пациентов с АР и с сочетанием АР и БА являются комбинация двух препаратов или комбинированный препарат [10]. Для взрослых пациентов и детям старше 15 лет рекомендовано принимать по 1 таблетке внутрь, запивая водой, 1 р./сут независимо от приема пищи.

Продолжительность лечения сезонного АР (интермиттирующее течение, проявление симптомов менее 4 дней в неделю или их общая продолжительность менее 4 нед.) зависит от длительности симптоматики; лечение может быть прекращено при исчезновении симптомов и возобновлено при их появлении. Лечение круглогодичного АР (персистирующее течение, проявление симптомов более 4 дней в неделю и их общая продолжительность более 4 нед.) может продолжаться в течение всего периода воздействия аллергенов.

При возникновении нежелательных явлений, связанных с применением препарата, следует обратиться к врачу. Как правило, развитие лекарственных осложнений является поводом для пересмотра терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АР остается актуальной проблемой из-за высокой распространенности, негативного влияния на качество жизни и частого сочетания с другими аллергическими заболеваниями, в т. ч. с БА. Современная диагностика и лечение АР являются важным направлением в практике врачей многих специальностей: терапевтов, аллергологов, оториноларингологов. Выявление аллергических факторов позволит диагностировать АР и выбрать адекватную профилактику и терапию, что существенно улучшит прогноз заболевания в целом.

Результаты клинических исследований показали высокую эффективность левоцетиризина и монтелукаста в лечении пациентов, страдающих АР, что позволяет включать данные лекарственные средства в схемы терапии. Возможность использования комбинированных препаратов с однократным режимом дозирования помогает добиться высокой приверженности лечению, повысить сотрудничество врача и пациента.

Таким образом, препарат Монтелезир является перспективным лекарственным средством, существенно расширяющим возможности выбора врача и пациента в терапии АР.

## Благодарность

Публикация осуществлена при поддержке компании ООО «Гленмарк Импэкс» в соответствии с внутренней политикой и действующим законодательством РФ.

## Acknowledgement

The publication is supported by Glenmark Impex LLC according to the internal policies and existing legislation.

## Литература/References

1. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: Фармарус Принт Медиа; 2014. [Allergology. Federal clinical guidelines. Ed. R.M. Khaitov, N.I. Ilyina. M.: Pharmarus Print Media; 2014 (in Russ.).]
2. Brozek J.L., Bousquet J., Agache I. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines — 2016 Reversion. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(4):950–958. DOI: 10.2016/j.jaci.2017.03.050.
3. Sami A.M., Ahmed N., Ahmed S. The effect of novel combination therapy with azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in allergic rhinitis. Otolaryngol. (Sunnyvale.) 2016;6:4. DOI: 10.4172/2161-119X.1000261.

4. Gillard M., van Der Perren C., Moguelevsky N. et al. Binding characteristics of cetirizine and levocetirizine to human H<sub>1</sub>-histamine receptors: contribution of Lys (191) and Thr (194). *Mol Pharmacol.* 2002;(61):391–399. DOI: 10.1124/mol.61.2.391.
5. Molimard M., Diquet B., Benedetti M.S. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004;(18):399–411. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2004.00254.x.
6. Bachert C., Bousquet J., Canonica G.W. et al. Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;(114):838–844. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.05.070.
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Монтлезир. (Электронный ресурс). URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=1397f4d9-58db-4ce7-8fb2-f7ee4bbf02dc&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1397f4d9-58db-4ce7-8fb2-f7ee4bbf02dc&t=). Дата обращения: 03.02.2020. [Instructions for the medical use of the drug Montlesir. (Electronic resource). URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=1397f4d9-58db-4ce7-8fb2-f7ee4bbf02dc&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1397f4d9-58db-4ce7-8fb2-f7ee4bbf02dc&t=). Access date: 03.02.2020 (in Russ.).]
8. Borderias L., Mincewicz G., Paggiaro P.L. et al. Asthma control in patients with asthma and allergic rhinitis receiving add on montelukast therapy for 12 month: a retrospective observational study. *Curr Med Res Opin.* 2007;(23):721–730. DOI: 10.1185/030079906X167606.
9. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
10. Baççioğlu A., Yorgancıoğlu A., Cingi C., Çuhadaroğlu C. Role of leukotriene antagonists and antihistamines in treatment of allergic rhinitis and asthma comorbidity. *J Med Updates.* 2013;3(1):34–39. DOI:10.2399/jmu.2013001008.

#### Сведения об авторах:

Курбачева Оксана Михайловна — д.м.н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы, ORCID iD 0000-0003-3250-0694;

Исакова Ирина Игоревна — к.м.н., врач аллерголог-иммунолог отделения бронхиальной астмы, ORCID iD 0000-0003-4973-8930.

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, корп. 2.

**Контактная информация:** Курбачева Оксана Михайловна, e-mail: [kurbacheva@gmail.com](mailto:kurbacheva@gmail.com). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 18.02.2020.

#### About the authors:

Oksana M. Kurbacheva — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Asthma, ORCID ID 0000-0003-3250-0694;

Irina I. Isakova — MD, PhD, allergist and immunologist of the Department of Asthma, ORCID iD 0000-0003-4973-8930.

NRC Institute of Immunology. 24, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation.

**Contact information:** Oksana M. Kurbacheva, e-mail: [kurbacheva@gmail.com](mailto:kurbacheva@gmail.com). **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 18.02.2020.

## Подходы к терапии больных бронхиальной астмой у взрослых и детей: новые данные

Э.В. Чурюкина

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

### РЕЗЮМЕ

Бронхиальная астма (БА) — сложное гетерогенное хроническое воспалительное заболевание, имеющее высокую распространенность среди всех возрастных групп. Глобальная стратегия лечения и профилактики БА (GINA, 2019) определяет стратегию ведения и цели терапии данного заболевания, способы достижения общего контроля астмы, что означает контроль симптомов БА и снижение риска обострений. За последние десятилетия на порядок выросла доля пациентов с контролируемым течением заболевания, однако остается значительной доля пациентов, у которых не достигается контроль БА. На сегодняшний день для лечения пациентов с персистирующей БА рекомендуют базисную терапию препаратами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), комбинаций ИГКС с  $\beta_2$ -агонистами длительного действия, которые имеют хороший профиль эффективности и безопасности. Антихолинергический препарат длительного действия тиотропия бромид рекомендован к применению у взрослых и детей старше 6 лет экспертами GINA, Российского респираторного общества и Педиатрического респираторного общества. Современные подходы к терапии БА не позволяют добиться успеха у всех пациентов, поэтому тиотропий становится новым инструментом для достижения контроля БА. В обзоре освещены фармакологические свойства тиотропия, представлены новые данные по его применению у больных БА, а также результаты собственного исследования автора.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, контроль бронхиальной астмы, антихолинергические препараты, тиотропий, Респимат.  
**Для цитирования:** Чурюкина Э.В. Подходы к терапии больных бронхиальной астмой у взрослых и детей: новые данные. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(1):66–71. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-66-71.

## Treatment approaches to asthma in adults and children: novel data

E.V. Churyukina

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

### ABSTRACT

Asthma is a complex heterogeneous chronic inflammatory disease with high rates across all age groups. Global initiative for asthma (GINA 2019) provides strategy for asthma management, its treatment goals, and measures to control asthma (i.e., to improve the control of asthma symptoms and to reduce the risk of exacerbations). Over recent decades, the number of patients with controllable asthma have increased by ten times, however, asthma is still uncontrollable in many individuals. Currently, patients with persistent asthma are prescribed with basic therapy using inhaled corticosteroids (ICS), and ICS and long-acting  $\beta_2$  agonist combinations characterized by good efficacy and safety profile. Tiotropium, an anticholinergic drug, is recommended by GINA, Russian Respiratory Society, and Pediatric Respiratory Society in adults and children over 6 years. Current treatment approaches do not provide asthma control in 100% of patients, therefore, tiotropium is a novel tool to achieve asthma control. This paper highlights pharmacological properties of tiotropium and addresses recent data on tiotropium use in asthma as well as author's results.

**Keywords:** asthma, asthma control, anticholinergic drugs, tiotropium, Rеспимат.

**For citation:** Churyukina E.V. Treatment approaches to asthma in adults and children: novel data. Russian Medical Review. 2020;4(1):66–71. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-66-71.

### ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — сложное гетерогенное хроническое воспалительное заболевание, имеющее высокую распространенность среди всех возрастных групп. По крайней мере 360 млн людей во всем мире страдают БА [1]. В Российской Федерации, по данным эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков — около 10% [2].

За последние десятилетия на порядок выросла доля пациентов с контролируемым течением БА: с 5% в 1999 г. (AIRE)

до 55% в 2014 г. (REALISE) [3]. Эта положительная тенденция связана прежде всего с развитием фармакотерапии БА, внедрением протоколов лечения в клиническую практику и увеличением числа больных, получающих базисную терапию препаратами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), комбинаций ИГКС с  $\beta_2$ -агонистами длительного действия (ДДБА). Однако при этом остается значительной доля пациентов, у которых не достигается контроль БА даже в условиях контролируемых клинических исследований [4]. По данным исследования REALISE, около 45% пациентов имели неконтролируемую астму, а 44% нуждались

в применении системных глюкокортикостероидов в течение последнего года, 24% обращались за неотложной медицинской помощью и 12% были госпитализированы по поводу обострений БА в течение предыдущего года [5]. Среди этой категории особый интерес представляют пациенты с тяжелой БА, которые составляют небольшую (5–10%), но сложную группу больных, зачастую рефрактерных к традиционной терапии, с высокой частотой обострений (в 20 раз чаще, чем при легкой и средней степени тяжести БА), госпитализаций, незапланированных визитов к врачу (в 15 раз чаще), обращений за медицинской помощью [3]. Тяжелая БА поглощает 50% всех экономических затрат, выделяемых на заболевание в целом [3]. Только сохраняющееся отсутствие контроля после устранения факторов, влияющих на достижение контроля (коррекция терапии, техника ингаляции, исключение других диагнозов, повышение приверженности лечению), говорит о действительно тяжелой БА. Сниженный ответ на ИГКС часто встречается у пациентов с различными фенотипами [4, 6]. Считается, что примерно 25% больных БА не отвечают на действие ИГКС [7]. Опубликованы данные о возможных нежелательных эффектах, связанных с приемом ИГКС: инфекциях (пневмонии, кандидоз голосовых связок и полости рта, туберкулез, микобактериоз), системных эффектах ИГКС (остеопороз, катаракта и глаукома, надпочечниковая недостаточность), локальных эффектах ИГКС (дисфония) [6, 8–10].

В публикациях последних лет все чаще встречается информация о связи ИГКС с инфекциями. Так, исследователи показали значимую взаимосвязь между использованием ИГКС и риском развития микобактерий у пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания (БА и ХОБЛ) [11].

Zhang et al. [12] обнаружили почти четырехкратное увеличение количества *Streptococcus pneumoniae* в верхних дыхательных путях у детей с БА при использовании ИГКС. McKeever et al. [13] указали на повышенный риск пневмонии или инфекций нижних дыхательных путей у пациентов с БА в возрасте 18–80 лет при использовании ИГКС, особенно в больших дозах. Другие исследователи обнаружили, что с использованием ИГКС связаны такие осложнения, как снижение плотности костной ткани, глазная гипертензия, возникновение и прогрессирование диабета, подавление роста у детей и снижение иммунитета [14–16]. Установлено, что более высокие дозы ИГКС увеличивают риски развития пневмонии [17]. Ряд ученых из Испании и США выявили, что иммуносупрессивное и противовоспалительное действие ИГКС может влиять на патогенез пневмонии и клинические проявления и, наоборот, их противовоспалительное действие может играть роль вспомогательной терапии при тяжелой пневмонии [18].

### Клиническая эффективность низких доз ИГКС по сравнению с высокими дозами

На сегодняшний день ИГКС являются первой линией лечения пациентов с персистирующей БА, имеют хороший профиль эффективности и безопасности [6]. Ряд исследователей оценивали клиническую эффективность разных доз ИГКС [19–21]. В обзоре РКИ Adams et al. показано, что при использовании средних доз ИГКС пациенты достигают контроля БА, сопоставимого с контролем при применении высоких доз ИГКС [22]. В РКИ, проведенных с участием детей и подростков, были показаны схожие результаты [19–21].

Эти и многочисленные другие исследования легли в основу изменений рекомендаций по терапии БА GINA, 2019 г. [6]. Предпочтительная контролирующая терапия (для предотвращения обострений и контроля симптомов) представлена двумя подходами, каждый из которых включает 5 шагов, направленных на увеличение лечебной нагрузки до достижения контроля БА (рис. 1).

Надо отметить, что в РФ Федеральные клинические рекомендации (2018) предлагают использовать антихолинергический препарат длительного действия тиотропий на шаге 3: низкие дозы ИГКС + тиотропий (тиотропий в ингаляторе, содержащем раствор, зарегистрирован в РФ для лечения пациентов с 6 лет с сохраняющимися симптомами на фоне приема ИГКС или ИГКС/ДДБА). Показание к применению было зарегистрировано в РФ в 2014 г. для взрослых и в 2017 г. для детей.

### Роль ацетилхолина в патогенезе бронхиальной астмы

Значимость холинергических сигналов в патофизиологии БА хорошо известна. Стимуляция парасимпатических нервов приводит к бронхоконстрикции, вазодилатации, гиперсекреции слизистых желез [23]. Все эти эффекты осуществляются через мускариновые рецепторы M1, M2 и M3, обнаруженные в дыхательных путях человека [24].

Максимальная плотность M3-рецепторов отмечается в крупных дыхательных путях, поэтому парасимпатическая иннервация контролирует тонус, главным образом, центральных отделов бронхиального дерева [25]. На долю центральных бронхов приходится примерно 90% от общего сопротивления дыхательных путей. Поэтому даже незначительное изменение тонуса центральных бронхов может привести к существенному изменению общего сопротивления дыхательных путей [26].

Ряд факторов могут вызывать повреждение или вовсе устранение M2-рецепторов, что может приводить к дополнительному усилению парасимпатической бронхоконстрикции, т.е. к повышенному высвобождению ацетилхолина (АЦХ). Ими могут быть нейраминидаза вирусов, интерфероны, медиаторы эозинофилов, ирританты (табачный дым) [27].

В целом повышение парасимпатического тонуса при БА обусловлено несколькими механизмами [28]: избыточной афферентной стимуляцией в результате воспалительного процесса в нижних дыхательных путях, нарушенной экспрессией мускариновых рецепторов, увеличенным высвобождением АЦХ из парасимпатических нервных окончаний и снижением уровня нейромодуляторов, уменьшающих парасимпатический тонус. Таким образом, дисфункция холинергической нервной системы принимает значимое участие в патофизиологических механизмах при БА, поэтому применение антихолинергических препаратов длительного действия является обоснованным и патогенетически значимым.

### Механизм действия тиотропия бромида при БА

Тиотропий является представителем II поколения антихолинергических препаратов. Тиотропий блокирует действие АЦХ на гладкие мышцы бронхов, ингибируя их сокращение. Преимуществами тиотропия перед другими антихолинергическими препаратами служат его высокая

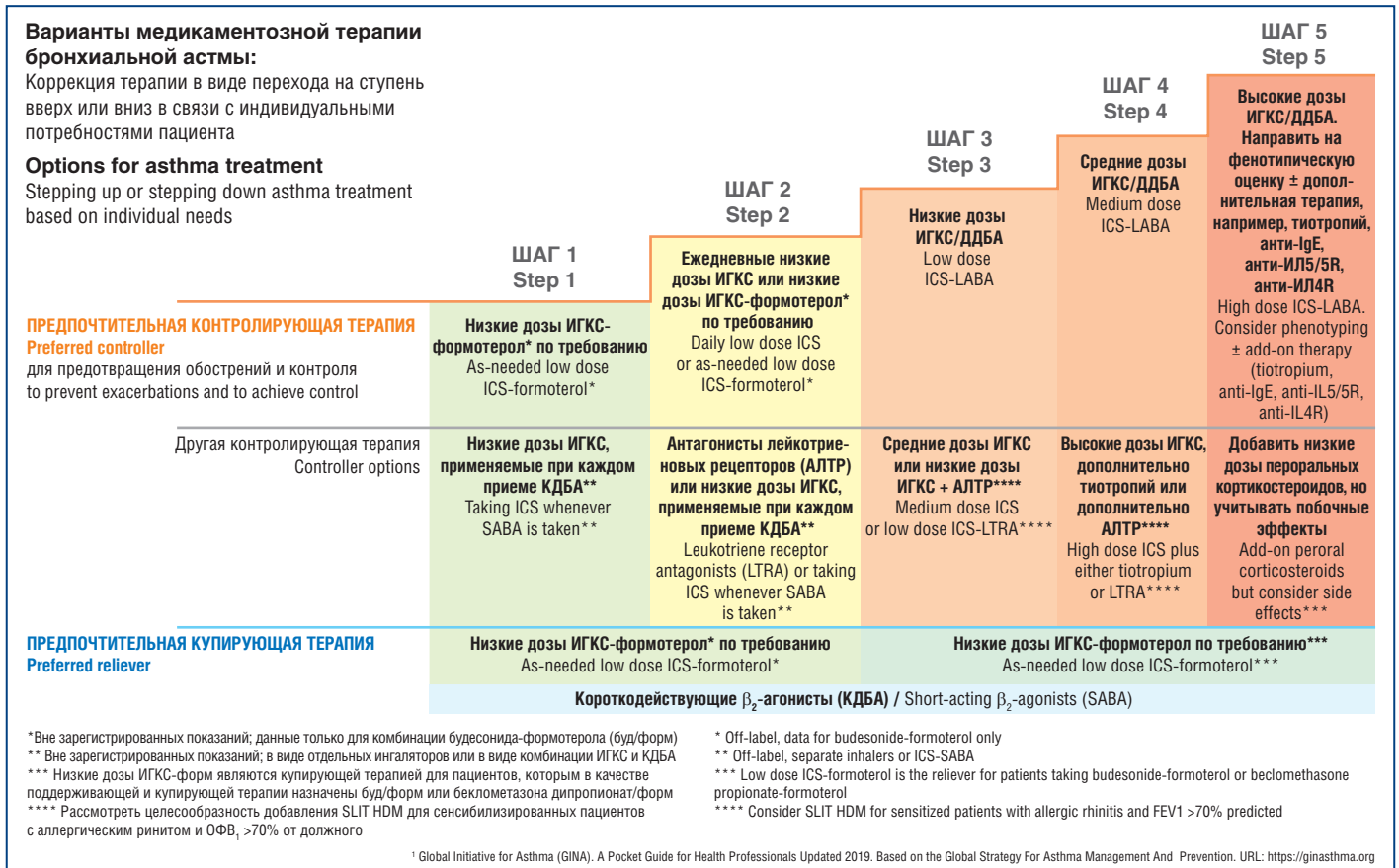


Рис. 1. Стратегия лечения бронхиальной астмы (GINA, 2019)

Fig. 1. Global initiative for asthma (GINA, 2019)

специфическая селективность и сродство с мускариновыми рецепторами. Его сродство с М-рецепторами выше, чем ипратропия бромид, в 6–20 раз [29]. Связываясь со всеми тремя типами М-рецепторов, тиотропий быстро высвобождается из связи с М2-рецептором, что позволяет считать его селективным по отношению к М1- и М3-рецепторам, диссоциация связи с которыми медленная [30]. Этот факт определяет длительность его действия (более 24 ч) и возможность применения 1 р./сут, что значительно повышает приверженность пациентов лечению (рис. 2).

Эффект препарата развивается достаточно быстро, что

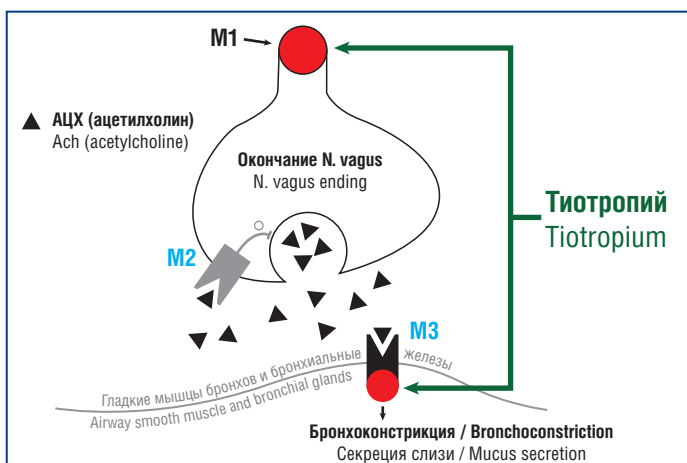


Рис. 2. Механизм действия тиотропия

Fig. 2. Mechanism of action of tiotropium

обусловлено преимущественно местным (дыхательные пути), а не системным действием [31]. Приблизительно 40% от величины ингаляционной дозы осаждаются в легких [32]. Низкая степень всасывания со слизистой оболочки дыхательных путей (менее 20%) обеспечивает тиотропию низкий риск развития системных побочных эффектов, т. е. достаточно высокую безопасность [30].

Тиотропий также уменьшает продукцию слизи в дыхательных путях и ремоделирование бронхиальной стенки, оказывает противовоспалительный эффект в отношении эозинофильного и нейтрофильного воспаления [32–34]. Таким образом, механизм действия тиотропия при БА заключается не только в ингибировании М3-рецепторов в дыхательных путях, расслаблении гладкой мускулатуры и снижении бронхиальной гиперреактивности, но и в противовоспалительном влиянии и уменьшении ремоделирования бронхов [28].

Для доставки тиотропия в дыхательные пути разработан уникальный жидкостный ингалятор Респимат®. Достоинством этого ингаляционного устройства является простая ингаляционная техника, хорошая координация (не требуется синхронизации вдоха или особого маневра, доступна детям с 6 лет), которая обеспечивает высокую доставку препарата в дыхательные пути. Двигаясь медленно, частицы аэрозоля из устройства Респимат® чаще избегают столкновения с задней стенкой глотки и языком, что снижает депозицию препарата в полости рта и глотки, тем самым значительно увеличивая его легочную депозицию [35]. При этом около 55% дозы тиотропия в ингаляторе Респимат® выделяется в виде частиц диаметром 1–5 мкм, что также обе-

спечивает высокую легочную депозицию [36]. Респимат® на сегодняшний день считается одним из наиболее совершенных средств доставки препаратов в дыхательные пути, в т. ч. у детей и подростков.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ТИОТРОПИЯ БРОМИДА

Действие тиотропия при БА изучалось по крайней мере в 13 РКИ (более 5100 больных БА). Эффективность добавления к проводимой терапии тиотропия Респимат® у взрослых пациентов с отсутствием контроля БА, несмотря на лечение, включающее ИГКС/ДДБА, изучалась в 3 РКИ, в т. ч. в исследовании *PrimoTinA-asthma*® [37] (48-недельное плацебо-контролируемое исследование). Дизайн: тиотропий Респимат® 5 мкг 1 р./сут или плацебо Респимат® 1 р./сут + высокие дозы ИГКС + ДДБА. Результаты исследования: улучшение легочной функции при терапии тиотропием на 24-й нед. (пикового ОФВ<sub>1(0-3ч)}</sub> до 154 мл и минимального ОФВ<sub>1</sub> до 111 мл); вероятность улучшения контроля БА на 48-й нед. на 68% больше по сравнению с плацебо; снижение риска тяжелых обострений БА на 21% и снижение риска ухудшения БА на 31%; профиль безопасности сопоставим с профилем безопасности плацебо.

### ИССЛЕДОВАНИЯ У ПОДРОСТКОВ И ДЕТЕЙ

*RubaTinA-asthma*® (2016): 398 пациентов подросткового возраста (12–17 лет) с БА средней тяжести, получающих средние дозы ИГКС + АЛТР. Дизайн: тиотропий Респимат® 5 мкг 1 р./сут, или тиотропий Респимат® 2,5 мкг 1 р./сут, или плацебо Респимат® 1 р./сут + средние дозы ИГКС ± АЛТР. Результаты: значимое улучшение легочной функции на 24-й нед. при терапии тиотропием; улучшение до 174 мл пикового ОФВ<sub>1(0-3ч)}</sub>; улучшение минимального ОФВ<sub>1</sub> при применении тиотропия 5 мкг (117 мл) и АУС<sub>(0-3ч)}</sub> при применении обеих доз (до 181 мл); улучшение ответа пиковой максимальной объемной скорости 25–75% на 24-й нед. и ответа пиковой скорости выдоха на 24-й и 48-й нед. при терапии тиотропием; относительная доля пациентов с ответом на лечение в соответствии с АСQ-6 и АСQ-7 выше в обеих группах приема тиотропия; профиль безопасности сопоставим с профилем безопасности плацебо. Вывод: тиотропий Респимат® в дополнение к поддерживающей терапии способствовал значимому улучшению функции легких, контроля симптомов БА, а также качества жизни. При этом наибольший эффект достигается при использовании дозы 5 мкг/сут. Безопасность и переносимость тиотропия Респимат® сопоставимы с профилем безопасности и переносимости плацебо [38].

*CanoTinA-asthma*® (2016): 403 пациента (6–11 лет) с БА средней тяжести с выраженными симптомами, получающих средние дозы ИГКС ± АЛТР. Дизайн: тиотропий Респимат® 5 мкг 1 р./сут, или тиотропий Респимат® 2,5 мкг 1 р./сут, или плацебо Респимат® 1 р./сут + средние дозы ИГКС ± АЛТР. Результаты: улучшение легочной функции на 24-й нед. при применении тиотропия (пикового ОФВ<sub>1(0-3ч)}</sub> на 170 мл и 164 мл и минимального ОФВ<sub>1</sub> на 116 мл и 118 мл для тиотропия в дозах 5 мкг и 2,5 мкг соответственно); улучшение показателей легочной функции, выявленное на 24-й нед., сохранялось до 48-й нед.; на 24-й нед. более 80% пациентов, получавших тиотропий, считались ответившими на лечение; профиль безопасности сопоставим с профилем безопасности плацебо [39].

*PencieTinA-asthma*® (2016): 392 пациента (12–17 лет) с тяжелой БА, получающих высокие/средние дозы ИГКС с одним контролирующим препаратом и более (ДДБА, АЛТР и др.). Дизайн: тиотропий Респимат® 5 мкг 1 р./сут, или тиотропий Респимат® 2,5 мкг 1 р./сут, или плацебо Респимат® 1 р./сут. Вывод: у подростков с тяжелой БА тиотропий Респимат® 5 мкг/сут можно рассматривать в качестве опции для увеличения объема терапии. Безопасность и переносимость тиотропия сопоставимы с безопасностью и переносимостью плацебо [39].

Особый интерес представляет исследование безопасности тиотропия у детей дошкольного возраста (1–5 лет) при симптоматической персистирующей БА, выполненное Bisgaard et al. (2016). Дизайн: тиотропий Респимат® 5 мкг, или тиотропий Респимат® 2,5 мкг, или плацебо Респимат® в качестве дополнения к стандартной терапии в течение 12 нед. Заключение: применение тиотропия 1 р./сут в виде дополнения к стандартной терапии хорошо переносится и может уменьшить обострения у детей дошкольного возраста (1–5 лет) с неконтролируемой БА [40].

Тиотропий Респимат® демонстрирует универсальность в достижении контроля, он одинаково эффективен независимо от фенотипа БА [37].

Kerstjens et al. оценили эффективность и безопасность тиотропия Респимат® в сравнении с салметеролом при среднетяжелой и тяжелой БА (233 центра, 14 стран), не контролируемой средними дозами ИГКС. Было показано, что у пациентов с тяжелой БА тиотропий улучшает функцию легких и уменьшает риск обострения при добавлении к ИГКС [41].

В недавнем обзоре проведено сравнение влияния тиотропия, ДДБА и АЛТР на функцию легких и обострения у детей и подростков (4–17 лет) с БА в качестве дополнения к лечению ИГКС. В этих исследованиях тиотропий и ДДБА обеспечили большее улучшение функции легких по сравнению с АЛТР, чем плацебо в качестве такого дополнения к ИГКС. Профиль безопасности тиотропия сопоставим с профилем безопасности плацебо [42].

Несмотря на использование предпочтительной контролирующей терапии (включая ИГКС с ДДБА или без ДДБА), значительная часть больных БА имеют недостаточный контроль заболевания и подвержены риску повторных симптомов и обострения астмы [6]. Это вызывает снижение качества жизни, увеличивает бремя БА [43] и оказывает негативный экономический и социальный эффект [44]. Поэтому важно выбрать соответствующее лечение БА для достижения хорошего контроля симптомов и минимизировать риск обострений. Дополнительная терапия тиотропием 5 мкг продлевала время до первого обострения БА по сравнению с плацебо, что соответствовало снижению риска на 21% (отношение рисков 0,79; 95% ДИ 0,62–1,00; p=0,03). Таким образом, показано, что у взрослых с симптоматической тяжелой БА, несмотря на терапию ИГКС/ДДБА, дополнительная терапия тиотропием уменьшает сезонные пики обострения БА, обеспечивая годичный период ремиссии [45].

В резолюции Совета экспертов Педиатрического респираторного общества (2017) рекомендуется добавить тиотропий Респимат® в дозе 5 мкг/сут к базисной (контролирующей) терапии среднетяжелой и тяжелой БА у детей и подростков в возрасте 6 лет и старше, у которых не достигается контроль БА при монотерапии ИГКС в средних/

высоких дозах или комбинацией ИГКС/ДДБА в средних/высоких дозах [46]. Добавление тиотропия (например, Спирива® Респимат®) к терапии БА, включающей ИГКС, является предпочтительным и безопасным вариантом увеличения объема терапии по сравнению с увеличением дозы ИГКС до высоких независимо от фенотипа заболевания [46]. Тиотропий Респимат® сопоставим с ДДБА по бронхолитическому эффекту, при этом тиотропий оказывает бронхопротективное действие у пациентов с особенностями заболевания (вызываемые респираторными вирусными инфекциями обострения, постнагрузочный бронхоспазм, признаки вегетативной дисфункции, выраженные ночные симптомы) или триггерными факторами (воздействие табачного дыма) [46]. Оценку эффективности тиотропия Респимат® следует проводить не ранее чем через 3 мес. от начала терапии [46].

## СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами проведено собственное наблюдательное исследование [47], целью которого являлась оценка функционального состояния детей с БА после применения Спирива® Респимат® в течение 3 мес. в условиях реальной клинической практики. В исследование были включены 12 детей в возрасте 6–11 лет, страдающих БА средней и тяжелой степени с недостаточным контролем БА при монотерапии ИГКС в средних/высоких дозах или комбинацией ИГКС/ДДБА в средних/высоких дозах. Этим пациентам добавляли Спирива® Респимат® в дозе 5 мкг/сут. Эффективность оценивали путем мониторинга пиковой скорости выдоха (ПСВ), ОФВ<sub>1</sub> до введения бронходилататора, симптомов БА, потребности в бронходилататорах короткого действия (КДБА) и количества обострений. Контроль БА и качество жизни оценивались с помощью опросников (АСТ, АСQ и AQLQ соответственно). *Результаты исследования.* На 1-м визите: ПСВ 54,8±1,7%; суточная вариабельность ПСВ 35,3±2,3%; ФЖЕЛ 58,4±9,6% от нормы; ОФВ<sub>1</sub> 62,3±4,7%; ОФВ<sub>1</sub> (среднее значение) 1,629 л, увеличение максимального ОФВ<sub>1</sub> (среднее значение) +0,263 л. Дневные симптомы за неделю — 4,7±2,9 балла; ночные симптомы — 3,2±2,1 балла. Потребность в КДБА за неделю — 6,2±3,9. Средний балл по АСТ: 19 (16–23) (от 0 до 25). Средний общий балл по АСQ: 2,71±1,9 (от 0 до 6). Средние суммарные баллы по AQLQ (от 1 до 7) составили 5,31±1,05 для контролируемых пациентов, 5,01±0,68 для частично контролируемых и 4,03±0,35 для неконтролируемых пациентов (p<0,001). На 2-м визите (через 3 мес.): ПСВ 92,5±2,7%; суточная вариабельность ПСВ 7,8±1,6%; ФЖЕЛ 84,2±7,2% от нормы; ОФВ<sub>1</sub> 80,4±2,6%; ОФВ<sub>1</sub> (среднее значение) 2,869 л; увеличение максимальной ОФВ<sub>1</sub> (среднее значение) +0,422 л. Дневные симптомы за неделю — 1,4±2,1 балла; ночные симптомы — 1,0±0,9 балла. Потребность в КДБА за неделю — 2,2±1,8. Средний балл по АСТ: 21 (19–25). Средний общий балл по АСQ: 2,71±1,9. Средний общий балл по AQLQ: 5,65±0,49. Обострений заболевания за период наблюдения не отмечено. Побочных явлений не наблюдалось. В то же время терапевтический успех был достигнут без увеличения доз ИГКС у каждого пациента. Нами сделан вывод: у детей с умеренной и тяжелой БА при добавлении к поддерживающей терапии Спирива® Респимат® (5 мкг) улучшаются функция легких и качество жизни, уменьшаются выраженность симптомов и частота обострений [47].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышесказанное, подчеркнем, что антихолинергический препарат длительного действия тиотропий (например, Спирива® Респимат®) рекомендован к применению у взрослых и детей старше 6 лет экспертами GINA, Российского респираторного общества и Педиатрического респираторного общества. Текущие подходы к терапии БА не позволяют добиться успеха у всех пациентов, поэтому тиотропий (например, Спирива® Респимат®) становится новым инструментом достижения контроля БА.

## Благодарность

Публикация осуществлена при поддержке компании ООО «БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ» в соответствии с внутренней политикой и действующим законодательством РФ. ООО «БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также за любые возможные отношения к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ» может отличаться от мнения автора и редакции.

## Acknowledgement

The publication is supported by LLC “Boehringer Ingelheim” according to the internal policies and existing legislation. LLC “Boehringer Ingelheim”, its employees or representatives did not participate in the writing of this paper and are not responsible for either content or any financial or other agreements with third parties regarding this paper. Boehringer Ingelheim’s view can be different from that of the authors and Editorial Board.

## Literature/Reference

- Soriano J.B., Abajobir A.A., Abate K.H. et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* 2017;5:691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *International Journal of COPD.* 2014;9:963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
- Ненашева Н.М. Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Nenasheva N.M. Bronchial asthma. A modern view of the problem. M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).]
- Ненашева Н.М. Новые возможности лечения тяжелой бронхиальной астмы: от клинических исследований к портретам больных. РАЖ. 2015;3:51–61. [Nenasheva N.M. New possibilities for the treatment of severe bronchial asthma: from clinical studies to portraits of patients. RAGE. 2015;3:51–61 (in Russ.).]
- 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. DOI: 10.1038/nprjcr.2014.9.
- Глобальная инициатива по бронхиальной астме. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, 2019. (Электронный ресурс). URL: <https://www.ginasthma.org>. Дата обращения: 14.12.2019. [Global Initiative for Bronchial Asthma. Global strategy for the treatment and prevention of bronchial asthma, 2019. (Electronic resource). URL: <https://www.ginasthma.org>. Access date: 14.12.2019 (in Russ.).]
- Malmstrom K., Rodriguez-Gomez G., Guerra J. et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma: a randomized, controlled trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130:487–495. DOI: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00005.
- Husta B.C., Raouf S., Erzurum S., Mehta A.C. Tracheobronchopathy From Inhaled Corticosteroids. *Chest* 2017;152(6):1296–1305. DOI: 10.1016/j.chest.2017.08.013.
- Ernst P., Suissa S. Systemic effects of inhaled corticosteroids. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18:85–89. DOI: 10.1097/MCP.0b013e32834dc51a.
- Pandya D., Puttanna A., Balagopal V. Systemic effects of inhaled corticosteroids: an overview. *Open Respir Med J.* 2014;8:59–65. DOI: 10.2174/1874306401408010059.
- Ni S., Fu Z., Zhao J., Liu H. Inhaled corticosteroids (ICS) and risk of mycobacterium in patients with chronic respiratory diseases: a meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2014;6(7):971–978. [www.jthoracdis.com](http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.07.03). <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.07.03>.
- Zhang L., Prietsch S.O., Mendes A.P. et al. Inhaled corticosteroids increase the risk of oropharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in children with asthma. *Respirology.* 2013;18:272–277. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2012.02280.x.



13. McKeever T., Harrison T.W., Hubbard R., Shaw D. Inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in people with asthma: a case-control study. *Chest*. 2013;144:1788–1794. DOI: 10.1378/chest.13-0871.
14. Lipworth B.J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1999;159:941–955. DOI: 10.1001/archinte.159.9.941.
15. Ernst P., Suissa S. Systemic effects of inhaled corticosteroids. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18:85–89. DOI: 10.1097/MCP.0b013e32834dc51a.
16. Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med*. 2010;123:1001–1006. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019.
17. Qian C.J., Coulombe J., Suissa S., Ernst P. Pneumonia risk in asthma patients using inhaled corticosteroids: a quasi-cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:2077–2086. DOI:10.1111/bcp.13295.
18. Sibila O., Soto-Gomez N., Restrepo M.I. The risk and outcomes of pneumonia in patients on inhaled corticosteroids. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015 June;32:130–136. DOI:10.1016/j.pupt.2015.04.001.
19. Jackson D.J., Bacharier L.B., Mauger D.T., Boehmer S. et al. Quintupling Inhaled Glucocorticoids to Prevent Childhood Asthma Exacerbations. *N Engl J Med*. 2018;378:891–901. DOI: 10.1056/NEJMoa1710988.
20. McKeever T., Mortimer K., Wilson A. et al. Quadrupling Inhaled Glucocorticoid Dose to Abort Asthma Exacerbations. *N Engl J Med*. 2018;378:902–910. DOI: 10.1056/NEJMoa1714257.
21. Bardin P.G. Escalating Inhaled Glucocorticoids to Prevent Asthma Exacerbations. *N Engl J Med*. 2018;378:950–952. DOI: 10.1056/NEJMe1800152.
22. Adams N.P., Bestall J.C., Jones P. et al. Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;4:CD003534. DOI:10.1002/14651858.CD003534.pub3.
23. Kistemaker L.E., Gosens R. Acetylcholine beyond bronchoconstriction: roles in inflammation and remodeling. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2015;36(3):164–171. DOI: 10.1016/j.tips.2014.11.005.
24. Nadel J.A., Barnes P.J. Autonomic regulation of the airways. *Ann Rev Med*. 1984;35:451–467. DOI: 10.1146/annurev.me.35.020184.002315.
25. Mak J.C.W., Barnes P.J. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:1559–1568. DOI: 10.1164/ajrccm/141.6.1559.
26. Fryer A.D., Jacoby D.B. Muscarinic Receptors and Control of Airway Smooth Muscle. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5Pt3):S154–S160. DOI: 10.1164/ajrccm.158.supplement\_2.13tacl20.
27. Coulson F.R., Fryer A.D. Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases. *Pharmacol Ther*. 2003;98:59–69. DOI: 10.1016/S0163-7258(03)00004-4.
28. Ненашева Н.М. Новые возможности достижения контроля астмы с помощью тiotропия бромида. Эффективная фармакотерапия. 2014;2:2–10. [Nenasheva N.M. New options for achieving asthma control using tiotropium bromide. Effective pharmacotherapy. 2014;2:2–10 (in Russ.)].
29. Haddad E.B., Mak J.C., Barnes P.J. Characterization of Ba 679 BR, a slowly dissociating muscarinic antagonist, in human lung: radioligand binding and autoradiographic mapping. *Mol. Pharmacol*. 1994;45:899–907.
30. Barnes P.J. Tiotropium bromide. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001;10:733–740. DOI: 10.1517/13543784.10.4.733
31. Disse B., Speck G.A., Rominger K.L. et al. Tiotropium (Spiriva): mechanical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci*. 1999;64:457–464. DOI: 10.1016/S0024-3205(98)00588-8.
32. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Спирива® Респимат®. (Электронный ресурс). URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=41ef4956-7fb7-463c-8a2b-f5d4be30896b&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=41ef4956-7fb7-463c-8a2b-f5d4be30896b&t=). Дата обращения: 15.12.2019. [Instructions for use of the medicinal product for medical use of Spiriva® RespiMat®. (Electronic resource). URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=41ef4956-7fb7-463c-8a2b-f5d4be30896b&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=41ef4956-7fb7-463c-8a2b-f5d4be30896b&t=). Access date: 15.12.2019 (in Russ.)].
33. Ушкалова Е.А. Антихолинергические препараты длительного действия в лечении бронхиальной астмы. Фарматека. Пульмонология. 2016;4(317):34–40. [Ushkalova E.A. Long-acting anticholinergics in the treatment of bronchial asthma. Farmateka. Pul'monologiya. 2016;4(317):34–40 (in Russ.)].
34. Ohta S., Oda N., Yokoe T. et al. Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodelling in a mouse model of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:1266–1275. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03478.x.
35. Архипов В.В., Архипова Д.Е., Лазарева Н.Б. Новые ингаляционные устройства для терапии хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2016;26(3):352–356. [Arkhipov V.V., Arkhipova D.E., Lazareva N.B. New inhalation devices for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Pul'monologiya. 2016;26(3):352–356 (in Russ.)].
36. Keating G.M. Tiotropium RespiMat Soft Mist™ inhaler: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2014;74(15):1801–1816. DOI: 10.1007/s40265-014-0307-4.
37. Kerstjens H.A.M., Moroni-Zentgraf P., Tashkin D.P. et al. Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. *Respiratory Medicine*. 2016;117:198–206. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.013.
38. Hamelmann E., Bateman E.D., Vogelberg C. et al. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: A 1-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:441–450. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.01.011.
39. Vogelberg C., Laki I., Schmidet O. et al. Safety and tolerability of once-daily tiotropium RespiMat® add-on therapy in children with moderate symptomatic asthma. *Eur Respir J*. 2016;48:PA4399. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA4399.
40. Bisgaard H., Vandewalker M., Graham L. et al. Safety of tiotropium in pre-school children with symptomatic persistent asthma. *Eur Respir J*. 2016;48:PA315. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA315.
41. Kerstjens H.A., Casale T.B., Bleecker E.R. et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3:367–376. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00031-4.
42. Vogelberg C., Goldstein S., Graham L.R. et al. A comparison of tiotropium, long-acting  $\beta_2$ -agonists and leukotriene receptor antagonists on lung function and exacerbations in paediatric patients with asthma. *Respiratory Research*. 2020;21:19. Page 2 of 19. DOI: 10.1186/s12931-020-1282-9.
43. Johnston N.W., Sears M.R. Asthma exacerbations. 1: epidemiology. *Thorax*. 2006;61:722–728. DOI: 10.1136/thx.2005.045161.
44. Bahadori K., Doyle-Waters M.M., Marra C. et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2009;9:24. DOI: 10.1186/1471-2466-9-24.
45. FitzGerald J.M., Buhl R., Casale T.B. et al. Tiotropium add-on therapy reduces seasonal peaks of asthma worsening in adults with symptomatic severe asthma. *Eur Respir J*. 2020;55:1900964. DOI: 10.1183/13993003.00964-2019.
46. Тепле Н.А., Колосова Н.Г., Архипов В.В. и др. Применение тiotропия в базисной терапии бронхиальной астмы у детей. Заключение Совета экспертов Педиатрического респираторного общества. Вопросы практической педиатрии. 2017;12(4):77–84. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-4-77-84. [Geppe N.A., Kolosova N.G., Arkhipov V.V. et al. The use of Tiotropium in basic therapy of bronchial asthma in children. Conclusion of the Council of experts of the Pediatric respiratory society. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2017;12(4):77–84 (in Russ.)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-4-77-84.
47. Churyukina E.V. Assessment of the functional status and application of long-acting m-anticholinergic in children with bronchial asthma in real clinical practice. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology. EAACI Congress 1-5 June 2019, Lisbon, Portugal. Abstract TPO805. Wiley-Allergy*.

**Сведения об авторе:**

Чурюкина Элла Витальевна — к.м.н., доцент, ORCID iD 0000-0001-6407-6117.

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.

**Контактная информация:** Чурюкина Элла Витальевна, e-mail: [echuryukina@mail.ru](mailto:echuryukina@mail.ru). **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 21.12.2019.

**About the author:**

Ella V. Churyukina — MD, PhD, Assistant Professor, ORCID iD 0000-0001-6407-6117.

Rostov State Medical University. 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation.

**Contact information:** Ella V. Churyukina, e-mail: [echuryukina@mail.ru](mailto:echuryukina@mail.ru). **Financial Disclosure:** the author doesn't have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 21.12.2019.

## 15-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ КОНГРЕСС ПО АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

Конгресс проходил с 22 по 24 мая 2019 года в Москве и был организован Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) и ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

В Конгрессе приняли участие 1418 российских и зарубежных аллергологов, иммунологов, пульмонологов, дерматологов, педиатров, терапевтов, гематологов, врачей общей практики и организаторов здравоохранения. С докладами выступили 119 спикеров из России, Великобритании, Австрии, ОАЭ, Казахстана, Украины, Белоруссии.

Были освещены новейшие исследования в сфере молекулярной аллергодиагностики, лекарственной аллергии, иммунотерапии (в т. ч. возможности новых аллерговакцин), обсуждены новые

подходы к лечению бронхиальной астмы, аллергического ринита, крапивницы, атопического дерматита и многое другое. Большое внимание было уделено лечению пациентов с коморбидными состояниями. Немалый интерес вызвали секции, посвященные вопросам вакцинопрофилактики и иммунодефицитным состояниям.

22 и 23 мая в рамках конгресса прошли встречи главных внештатных специалистов из разных регионов, на которых обсуждались проблемы терапии пациентов с аллергопатологией и иммунодефицитными состояниями и пути их решения.

Благодаря Международному конгрессу участникам стали доступны последние новинки в области технологий, препаратов и медицинского оборудования, состоялось знакомство с текущими разработками от самих производителей.

## Объединенный иммунологический форум 2019

С 24 по 29 июня 2019 года в г.Новосибирске состоялся IV Объединенный иммунологический форум (далее — Форум), включавший:

- ♦ VII съезд Российского научного иммунологического общества (РНОИ);
- ♦ VIII конференцию Российского цитокинового общества (РЦО);
- ♦ VIII конференцию по иммунологии репродукции;
- ♦ VIII конференцию по нейроиммунологии;
- ♦ XV конференцию иммунологов Урала;
- ♦ конференцию по таргетной и клеточной иммунотерапии;
- ♦ конференцию по онкогематологии и онкоиммунологии;
- ♦ Международную конференцию по первичным иммунодефицитам;
- ♦ школу по проточной цитометрии;
- ♦ школу по ревматологии;
- ♦ циклы повышения квалификации.

В работе Форума в качестве организаторов приняли участие более 20 организаций.

В рамках Форума были проведены:

- 7 пленарных заседаний, на которых прозвучали 22 доклада ведущих отечественных и зарубежных ученых;
- 43 симпозиума, в рамках которых представлены результаты исследований по фундаментальным и прикладным вопросам иммунологии;
- 309 исследователей выступили с 376 устными докладами.

На открытии Форума с пленарным докладом выступил президент РНОИ академик РАН В.А. Черешнев и вице-президент РНОИ академик В.А. Козлов.

В работе симпозиумов Форума основными спикерами и модераторами были:

- академики РАН А.В. Караулов, В.А. Козлов, А.А. Тотолян, В.А. Черешнев, А.Г. Румянцев, И.И. Долгушин, В.Х. Хавинсон;
- члены-корреспонденты РАН Х.П. Тахчиди, О.А. Свитич, С.А. Симбирцев, Е.Р. Черных, Б.Г. Юшков, Н.В. Чердынцова, М.Р. Хаитов, А.В. Тутельян;
- профессора Б.В. Афанасьев, И.А. Балдуева, И.П. Балмасова, Э.Ж. Битанова (Казахстан), Г.А. Бочаров, Т.П. Ветлугина, Ф.Ю. Гариб, Л.В. Ганковская, Г.О. Гудима, Т.В. Давыдова, А.В. Зурочка, Н.И. Ильина, О.В. Калюжин, И.Г. Козлов, Н.В. Колесникова, М.П. Костинов, Т.В. Латышева, С.А. Луговская, Т.П. Маркова, L. Marodi (Венгрия), М.А. Масчан, П.Г. Назаров, И.В. Нестерова, С.В. Нетесов, А.Н. Полторац, А.П. Продеус,

Ж.М. Салмаси, С.А. Сельков, С.В. Сенников, А.П. Топтыгина, И.А. Тузанкина, Т.Г. Федоскова, Н.Н. Филатов, С.В. Хайдуков, Н.А. Хонина, М.В. Черешнева, Г.Н. Чистякова, Л.П. Чурилов, В.С. Ширинский, А.Е. Шульженко, А.Ю. Щербина;

- доктора наук Е.В. Маркова, М.В. Пашенков, И.В. Ширинский, В.В. Рябов, И.А. Пашнина, Д.А. Мусаходжаева (Узбекистан), Т.Н. Заботина, И.В. Гамова;
- кандидаты наук А.Г. Борисов, Н.В. Бычков, Л.И. Воронина, Е.В. Зайцева, С.С. Ларин.

В рамках работы Форума проведено отчетно-перевыборное собрание, на котором был избран новый состав правления и президиума РНОИ.

**Президиум РНОИ:** президент — Черешнев Валерий Александрович, почетный президент — Петров Рэм Викторович, почетный вице-президент — Козлов Владимир Александрович, вице-президент — Козлов Иван Генрихович, вице-президент — Тотолян Арег Артемович, генеральный секретарь — Тузанкина Ирина Александровна, казначей — Якушенко Елена Владимировна.

**Члены Президиума РНОИ:** Ф.Ю. Гариб (Москва), И.И. Долгушин (Челябинск), А.В. Зурочка (Челябинск), А.В. Караулов (Москва), Е.А. Корнева (Санкт-Петербург), Е.В. Маркелова (Владивосток), С.А. Недоспасов (Москва), И.В. Нестерова (Москва), А.П. Продеус (Москва), А.Г. Румянцев (Москва), Р.И. Сепиашвили (Москва), А.С. Симбирцев (Санкт-Петербург), Т.Г. Федоскова (Москва), И.С. Фрейдлин (Санкт-Петербург), Р.М. Хаитов (Москва), Е.Р. Черных (Новосибирск).

Обсуждались вопросы молекулярно-генетических основ врожденного иммунитета инфекционно-воспалительных заболеваний слизистых оболочек и лимфоидных органов: новые аспекты диагностики и терапии; возможности проточной цитометрии в иммунологии, цитокинов в диагностике, патогенезе и лечении заболеваний человека; состояние проблемы аутоиммунитета, офтальмоиммунологии, иммунологии туберкулеза, иммунологические аспекты атеросклероза, опухолей иммунной системы, вакцинопрофилактики. Рассматривались вопросы фундаментальной и клинической психонейроиммунологии, состояние и перспективы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генотерапии и клеточных технологий в иммунологии, вопросы аллергологии и клинической иммунологии и др.

По итогам работы Форума ПОСТАНОВИЛИ:

1. Активизировать работу для аккредитации кадров по специальностям «иммунология», «клиническая иммунология», «аллергология».

2. Вести работу за сохранение существующих кафедр иммунологии и открытие новых кафедр в вузах медицинского и биологического профиля.
3. Повысить научную значимость аспирантуры по подготовке научных кадров по фундаментальной иммунологии, клинической иммунологии и аллергологии.
4. Обратиться в Министерство образования и Министерство здравоохранения РФ с письмом о введении клинической иммунологии и аллергологии в объеме 108 часов в новое поколение ФГОС.
5. Преподавание общей и клинической иммунологии проводить в рамках единой кафедры общей и клинической иммунологии на 4–5-м курсах. Общий объем дисциплины должен составить 216 часов (6 усл. ед.).
6. Ввести экзамен по иммунологии, что позволит повысить мотивацию студентов в изучении иммунологии.
7. С целью унификации преподавания создать единую базу тестовых заданий и ситуационных задач.
8. Принять участие в рецензировании и подготовке рекомендаций для публикации учебников, учебно-методических пособий иммунологического профиля и рекомендовать 4–5 учебников по иммунологии, фильмов по современным иммунологическим методам.
9. Повысить значимость иммунологии, разрабатывая учебные программы, программы повышения квалификации, профессиональной переподготовки кадров для специалистов практического здравоохранения, врачей иммунологов-аллергологов, врачей различных специальностей.
10. Изыскать возможность взаимодействия с научными фондами России по вопросам участия в их работе при экспертизе научно-исследовательских программ.
11. Занять более активную позицию при обсуждении выходящих нормативно-правовых документов федерального и регионального уровня, касающихся иммунологических и аллергологических проблем в практическом здравоохранении.
12. Активизировать работу РНОИ в части представления необходимой документации для регистрации медико-биологических периодических изданий в международных базах данных (WoS, Scopus и т. п.) и «Перечне рецензируемых научных изданий...» с предоставлением права публиковать работы по специальностям «иммунология», «клиническая иммунология», «аллергология».
13. Усилить работу по привлечению коммерческих организаций к совместной деятельности с РНОИ.
14. Активизировать работу по участию в совместной деятельности с международными организациями иммунологического профиля.
15. Занять более активную позицию, участвуя в рецензировании создаваемых нормативно-правовых документов федерального и регионального уровня, касающихся иммунологических и аллергологических проблем в практическом здравоохранении.
16. Рекомендовать Министерству здравоохранения РФ обеспечить введение в штатное расписание всех медицинских учреждений России должность клинического иммунолога (иммунолога-аллерголога).
17. Обратит внимание Министерства здравоохранения РФ и Фонда обязательного медицинского страхования РФ (ОМС) на необходимость урегулирования оказания по ОМС медицинской помощи в виде заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов и другими жизненно важными препаратами пациентам с первичными иммунодефицитами.
18. Наградить лауреатов конкурса молодых ученых Е.В. Старостину, Н.П. Горбунова, Л.А. Паршукову, М.А. Носенко.
19. Выразить благодарность за поддержку в подготовке и проведении мероприятия официальному партнеру и спонсорам.
20. Выразить благодарность за организацию конференции сотрудникам Научно-исследовательского института клинической иммунологии Сибирского отделения РАН.
21. Провести следующий Форум в 2024 году в городе Краснодар/Сочи, либо в другом городе по решению президиума РНОИ.
22. Создать комиссии РНОИ по 8 направлениям для решения обозначенных на Форуме проблем.

## V НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ШКОЛА-КОНФЕРЕНЦИЯ «АЛЛЕРГОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ»

Мероприятие проходило с 29 сентября по 5 октября 2019 года в Сочи и было посвящено 45-летию ФГУП «Гос. НИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России.

В школе-конференции приняли участие более 200 представителей российского научного сообщества, ведущих фармацевтических компаний и практикующих врачей из семи стран: России, Казахстана, Кыргызстана, Украины, Латвии, Германии, Израиля.

В течение шести дней работы школы перед слушателями выступили 68 лекторов: академиков и членов-корреспондентов РАН, профессоров и докторов наук. Состоялись 18 симпозиумов, прослушаны специальные лекции и доклады. Во время работы школы проходила экспозиция фармацевтических и диагностических отечественных и зарубежных компаний.

Представители научной молодежи из всех регионов России получили возможность опубликовать материалы своих исследований в «Русском иммунологическом журнале», многие из них выступили со стендовыми докладами, высоко оцененными оргкомитетом.

**В 2020 году очередная, VI научно-практическая школа-конференция состоится 1–7 октября в г. Сочи.**

Ведущие специалисты России:

- прочитают лекции для практикующих врачей по фундаментальной и клинической аллергологии и иммунологии, современному пониманию патогенеза, диагностики и терапии наиболее распространенных заболеваний;
- проведут семинары и круглые столы для детального разбора иммунодиагностических систем и инновационных лекарственных средств ведущих отечественных и зарубежных фирм.

Состоятся клинические разборы типичных и сложных заболеваний, а также мастер-классы по современной иммунодиагностике и иммунотерапии. Запланированы специальные лекции по вопросам вакцинопрофилактики.

Полная информация об условиях участия размещена на официальном сайте школы-конференции: <http://shkola-immunologa.ru>.

## ВТОРАЯ МОСКОВСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО МОЛЕКУЛЯРНОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ (ММАМ-2019)

Мероприятие состоялось 19 ноября 2019 года в Сеченовском Университете (Москва) и было посвящено развитию новых стратегий диагностики и лечения аллергических заболеваний и исследованию профилей IgE-сенсibilизации у населения.

Событие состоялось в рамках мегагранта и при поддержке ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России и Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). В конференции приняли участие специалисты из России, стран Европы и СНГ, из которых более 700 слушателей посетили мероприятие лично, около 500 человек наблюдали за происходящим в залах в режиме онлайн.

Слова приветствия от имени ректора Сеченовского Университета академика РАН Петра Глыбочко участникам конференции — ученым, врачам и организаторам здравоохранения — передал руководитель лаборатории иммунопатологии Института молекулярной медицины НТПБ, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии вуза академик РАН Александр Караулов.

Участников поприветствовали главный внештатный аллерголог-иммунолог Минздрава России, президент РААКИ Рахим Хаитов, директор Швейцарского института исследований аллергии и астмы профессор Цюрихского университета Cezmi Akdis и директор ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России Муса Хаитов. С научными докладами выступили ведущие ученые мира, среди которых: Cezmi Akdis (Швейцария), Mubecel Akdis (Швейцария), Adnan Custovic (Великобритания), Муса Хаитов (Россия), Erika von Mutius (Германия), Nikos Papadopoulos (Великобритания), Herald Renz (Германия), Mohamed Shamji (Великобритания), George du Toit (Великобритания), Rudolf Valenta (Австрия).

Участники мероприятия обсудили перспективы профилактической вакцинации аллергии и механизмы иммунологической толерантности к аллергенам. Большое внимание специалистов было уделено вопросам аллергодиагностики и предотвращения возникновения аллергии.

**В 2020 году Первый конгресс по молекулярной аллергологии состоится 1-2 декабря в Москве.** Полная информация размещена на сайте: <http://raaci.ru/education/events/487.html?tpl=14>.

## XI ВСЕРОССИЙСКАЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ШКОЛА-КОНФЕРЕНЦИЯ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ «ИММУНОЛОГИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ»

Мероприятие прошло 2–8 февраля 2020 года в заповеднике «Пушкинские Горы» Псковской области и было посвящено обсуждению фундаментальных вопросов инфекционной иммунологии.

Школа проходила под эгидой Российской академии наук, Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Министерства здравоохранения РФ и Правительства Санкт-Петербурга в лице Комитета по здравоохранению и Комитета по науке и высшей школе, при поддержке Администрации Псковской области.

После приветствий председателя Комитета по здравоохранению Администрации Псковской области М.В. Гаращенко и Администрации Пушкиногорского района А.В. Баранова выступил с лекцией «Иммунология — основа медицины XXI века» академик РАН В.А. Черешнев. Далее выступил академик РАН В.А. Козлов с лекцией «Истоки аутоиммунитета в патогенезе аутоиммунных заболеваний» и академик С.А. Недоспасов с лекциями «Фактор некроза опухолей через призму обратной генетики», «Фактор некроза опухолей через призму прямой генетики».

В рамках первого дня прозвучали доклады: членов-корреспондентов РАН А.С. Симбирцева (Санкт-Петербург) «Цитокины — медиаторы развития неинфекционных иммуновоспалительных заболеваний» и О.А. Свитич (Москва) «Врожденный иммунитет кожи в норме и при инфекционной патологии»; профессора Л.В. Ганковской (Москва) «Контрольные точки врожденного иммунитета, роль в развитии иммунопосредованных заболеваний»; профессора Ф.Ю. Гариба (Москва) «Патогенная роль клеток иммунной памяти»; профессора А.П. Топтыгиной (Москва) «Т-клеточные иммунные ответы»; к.м.н. О.Н. Демидова (Дижон, Франция) «Миелоидные супрессорные клетки в патогенезе заболеваний человека».

В последующие дни обсуждались вопросы патогенеза ВИЧ-инфекций: основные патогенетические звенья ВИЧ-инфекции (академик РАН В.А. Черешнев); цитокины в патогенезе ВИЧ инфекции (профессор Н.М. Калинина); маркеры и траектория дифференцировки гемопоэтических клеток в цитотоксические (профессор И.В. Лядова); инфламмосомы и патогены (профессор Ф.Ю. Гариб); воспаление как основа возраст-ассоциирован-

ных заболеваний (профессор Л.В. Ганковская); цитотоксические Т-лимфоциты (к.б.н. И.В. Кудрявцев).

Особенностям диагностики и лечения лекарственной аллергии были посвящены доклады: профессоров А.Н. Пампуры и Т.Г. Федосковой, к.м.н. Л.Л. Лазаренко, к.б.н. Н.В. Бычковой.

Диагностике и лечению больных с первичными иммунодефицитами был посвящен симпозиум «Наследственный ангионевротический отек в практике аллерголога»: освещались современные взгляды (А.Н. Пампура); практические аспекты (М.Н. Гусева); неотложная терапия (Р.Н. Кузнецова).

На симпозиуме «Первичный иммунодефицит (ПИД) в клинической практике» прозвучали доклады о подтверждении иммунодефицита (А.П. Продеус), особенностях диагностики ПИД взрослого возраста (Т.В. Латышева), секретах производства иммуноглобулинов (Е.А. Латышева), а также разбор клинических случаев (Н.М. Калинина).

Первичным иммунодефицитным состояниям и обоснованности выбора терапии были посвящены доклады академика РАН А.А. Тоголяна, профессора И.Г. Козлова, профессора Т.В. Латышевой, к.м.н. Р.Н. Кузнецовой. На симпозиуме «Скрининг иммунодефицитов — время пришло!» освещались вопросы иммунодефицитных состояний (И.А. Корсунский), современные возможности ранней диагностики иммунодефицитов (А.П. Продеус), практические аспекты использования иммунологических тестов (Т.П. Белова).

Большой интерес вызвали два мастер-класса: «Клиническая лабораторная диагностика в помощь врачу-специалисту: преаналитика — аллергия — системное воспаление и сепсис» (к.м.н. М.Г. Вершинина, д.м.н. М.О. Егорова, к.м.н. А.М. Миличкина, к.б.н. Р.Н. Котельников) и «Оценка циркулирующих клеток иммунной системы в норме и патологии — возможности гематологических анализаторов» (профессор Е.Л. Семикина).

Необходимо отметить, что все лекции сопровождались очень активной дискуссией. Эти дискуссии не обошлись без острых столкновений мнений.

Школа вполне оправдала название Всероссийской с международным участием, т. к. в ее работе приняли участие 145 представителей зарубежья и российских регионов.

## Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

Журнал «РМЖ. Медицинское обозрение» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекцией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

**Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

**Резюме** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

**Текстовая часть** статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо вводить разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155 (5):619–625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155 (5):619–625 (in Russ.).]

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru).

## Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Medical Review”

“Russian Medical Review” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of clinical medicine that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

**The title page** should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

**The abstract** should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

**The keywords** (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our

foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

**The text of the article** should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

**The list of references** should include articles, mainly published in the last 10–15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343 (7):481–492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered. Materials for publication in electronic form should be sent to: [postmaste@doctormedia.ru](mailto:postmaste@doctormedia.ru).

**11-12**  
декабря  
**2020**



**МОСКВА**



**VIII**

**ВСЕРОССИЙСКИЙ  
КОНГРЕСС  
АССОЦИАЦИИ  
ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ  
И ИММУНОЛОГОВ  
РОССИИ**

**г. Москва, пл. Европы, 2  
отель «Рэдиссон Славянская»**

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:

**MiCE** Partner  
MEETINGS INCENTIVES CONFERENCES EVENTS