



PMJ.  
МЕДИЦИНСКОЕ  
ОБОЗРЕНИЕ  
Russian Medical Inquiry

---

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

---

ТЕМА НОМЕРА  
**АЛЛЕРГОЛОГИЯ.  
ИММУНОЛОГИЯ**

MAIN TOPIC  
**ALLERGOLOGY.  
IMMUNOLOGY**



**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

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

**Баранова Анча**, профессор, Университет Джорджа Мейсона, Фэрфакс, США

**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 Into-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

**Ижевская Вера Леонидовна**, д.м.н., ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

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

**Кинкулькина Марина Аркадьевна**, член-корр. РАН, 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

**Демикова Наталья Сергеевна**, д.м.н., доцент, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 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

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

**Титова Ольга Николаевна**, д.м.н., доцент, НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

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

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

**Сиденкова Алена Петровна**, д.м.н., доцент, 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

**Хуснутдинова Эльза Камильевна**, член-корр. РАО, д.б.н., профессор, ИБГ УФИЦ РАН, Уфа, Россия

**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

РМЖ.

## Медицинское обозрение

Т. 6, № 2, 2022

## 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

М. В. Челюканова

Л. С. Ладенкова

А. Ю. Канторова

## 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

Ю. М. Тарабрина

## отдел распространения

М. В. Казаков

Е. В. Федорова

## техническая поддержка

и версия в Интернет

К. В. Богомазов

## Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 15 000 экз. Заказ № 312928

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

«РМЖ (Русский Медицинский Журнал).

Медицинское обозрение»

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



Статьи доступны под лицензией Creative Commons «Атрибуция» 4.0 Всемирная (CC BY 4.0).

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

Импакт-фактор РИНЦ 2020 – 0,614

## Дата выхода в свет

29.04.2022

Главный редактор номера — д.м.н. Т.Г. Федоскова

## Содержание

Памяти Т.Г. Федосковой ..... 56

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Роль полиморфных вариантов генов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-17, IL-4 в патогенетических механизмах формирования полипозного риносинусита ..... 57  
*Н.И. Баранова, Б.А. Молотилев, Л.А. Ащина, Н.А. Шкурова*Характеристика воспаления центральных отделов носа с учетом вариантной анатомии при респираторной аллергии ..... 62  
*И.Н. Григорьева, Н.С. Татаурщикова, В.И. Попадюк, А.Ю. Сергеев, П.В. Бережанский, А.С. Русанова, О.И. Летяева, Т.Г. Федоскова, А.А. Камелева, А.С. Королев*Интерфероновый профиль мукозального иммунитета у женщин с папилломавирусной инфекцией ..... 67  
*Е.В. Маркелова, М.С. Тулупова, Т.А. Невежкина, Л.С. Матюшкина, М.А. Черникова, С.В. Кныш*Ведение пациентов с атопическим дерматитом в рутинной клинической практике ..... 72  
*Н.С. Татаурщикова, О.И. Летяева, А.С. Русанова*

## ОБЗОРЫ

Тучные клетки при аллергическом и инфекционном воспалении ..... 79  
*Н.В. Колесникова*Гнездная алопеция у больных атопическим дерматитом: совпадение или закономерность? ..... 85  
*С.Ю. Петрова, В.И. Альбанова*Фармакологическая оптимизация свойств антигистаминных препаратов ..... 92  
*Е.Н. Карева*

## КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Кожные проявления первичных иммунодефицитных состояний ..... 98  
*Э.В. Чурюкина, Д.А. Кудлай*Левецетиризин в комплексном лечении больных аллергическим дерматитом ..... 105  
*Л.С. Круглова, А.Л. Бакулев*

**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

**Ancha Baranova, Professor**, George Mason University, Fairfax, USA

**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. Gubergriks**, Professor, Multidisciplinary clinic Into-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

**Vera L. Izhevskaya**, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

**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

**Marina A. Kinkulkina**, Corresponding Member of RAS, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 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. Nenasheva**, 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

**Olga N. Titova**, Associate Professor, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

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

**Natal'ya S. Demikova**, Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 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. Sverzhvsky Scientific Research Clinical Institute for Otorinolaryngology, 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

**Alena P. Sidenkova**, Associate Professor, Ural State Medical University, Ekaterinburg, 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

**Elza K. Khusnutdinova**, Corresponding Member of RAE, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the RAS, Ufa, Russian Federation

**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 Inquiry**

T.6, № 2, 2022

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 Editors**

Janna G. Oganezova

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

Anna Yu. Kantorova

**Proof-reader**

Vita N. Kalinina

**Director of Development**

Alexandra M. Shutaya

**Commercial director**

Olga V. Filatova

**Publicity department**

Maya M. Andrianova

**Design**

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

**Distribution**

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

**Technical support  
and Internet version**

Konstantin V. Bogomazov

**Printed: LLC «Viva-Star»**

Address: 20-3, Electrozavodskaya str.,

Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 15,000 copies. Order № 312928

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.



All papers are licensed under a Creative Commons  
«Attribution» 4.0 International License (CC BY 4.0).

Open price

**Date of issue:**

April 29, 2022

# Contents

**In Memory of T.G. Fedoskova** ..... 56

## ORIGINAL RESEARCH

**Role of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-17, and IL-4 gene polymorphisms in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps**  
*N.I. Baranova, B.A. Molotilov, L.A. Ashchina, N.A. Shkurova* ..... 57

**Inflammation of the central nose considering variant anatomy in respiratory allergy**  
*I.N. Grigorieva, N.S. Tataurshchikova, V.I. Popadyuk, A.Yu. Sergeev, P.V. Berezhanskiy, A.S. Rusanova, O.I. Letyaeva, T.G. Fedoskova, A.A. Kameleva, A.S. Korolev* ..... 62

**Interferon profile of the mucosal immunity in women with papillomavirus infection**  
*E.V. Markelova, M.S. Tulupova, T.A. Nevezhkina, L.S. Matyushkina, M.A. Chernikova, S.V. Knysh* ..... 67

**Management of atopic dermatitis in routine clinical practice**  
*N.S. Tataurshchikova, O.I. Letyaeva, A.S. Rusanova* ..... 72

## REVIEW ARTICLES

**Mast cells in allergic and infectious inflammation**  
*N.V. Kolesnikova* ..... 79

**Alopecia areata in atopic dermatitis: coincidence or regularity?**  
*S.Yu. Petrova, V.I. Albanova* ..... 85

**Pharmacological optimization of antihistamine profile**  
*E.N. Kareva* ..... 92

## CLINICAL PRACTICE

**Skin manifestations of primary immune deficiency diseases**  
*E.V. Churyukina, D.A. Kudlay* ..... 98

**Levocetirizine for the complex treatment of allergic dermatitis**  
*L.S. Kruglova, A.L. Bakulev* ..... 105



## Памяти Т.Г. Федосковой

*Данный выпуск мы посвящаем памяти Татьяны Германовны Федосковой, безвременно ушедшей из жизни в расцвете сил, полной творческих планов.*

*Татьяна Германовна стояла у истоков аллергологическо-иммунологического направления изданий «РМЖ», став главным редактором первого выпуска в 2018 г. и оставаясь им до последнего времени.*

*Со свойственными ей энергией, профессионализмом, ответственностью, вдохновением Татьяна Германовна работала над каждым номером от начала до конца, формируя тематический план, приглашая авторов — ведущих специалистов, обсуждая доработку статей, участвуя в организации распространения журнала на важных профильных конференциях. Настоящий выпуск Татьяна Германовна почти полностью подготовила к печати, но, к большому сожалению, не увидела его выхода в свет.*

*Помимо таланта главного редактора Т.Г. Федоскова обладала неординарным преподавательским даром, обучая студентов кафедры иммунологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова и курсантов кафедры персонализированной иммунологии и иммунодиагностики института повышения квалификации ФМБА России.*

*Будучи врачом высшей категории с 23-летним стажем, Татьяна Германовна вела прием детского и взрослого населения с различной аллерго- и иммунопатологией, отдавая свои знания и труд на благо своих пациентов, нуждающихся в квалифицированной врачебной помощи.*

*В сферу научно-практических интересов Т.Г. Федосковой входил широкий круг вопросов: инсектная аллергия (тема ее диссертационной работы — «Аллергия к “нежалящим” насекомым (распространенность, клиническая характеристика, специфическая диагностика и аллерген-специфическая иммунотерапия)»), бактериальная аллергия, аллергический риноконъюнктивит, бронхиальная астма, аллергодерматозы, аллерген-специфическая иммунотерапия, иммунодефициты, иммуномодуляторы, эпидемиология иммуноопосредованных заболеваний.*

*Кроме практической деятельности Т.Г. Федоскова вела научно-общественную работу, являясь членом Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Российского научного общества иммунологов, Европейской академии аллергологов и клинических иммунологов.*

*Несмотря на большую занятость, Татьяна Германовна всегда оставалась чутким, внимательным человеком, она находила время и силы, чтобы поддержать своих коллег и близких, помочь как врач, подбодрить как друг. Наша утрата невосполнима. Мы приложим все усилия, чтобы последующие аллергологическо-иммунологические выпуски нашего издательства соответствовали высокой планке, заданной Т.Г. Федосковой.*

**Выражаем соболезнования родным, близким и коллегам Татьяны Германовны.  
Светлая память!**

**Сотрудники редакции «РМЖ», члены редакционной коллегии и редакционного совета**

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-57-61

# Роль полиморфных вариантов генов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-17, IL-4 в патогенетических механизмах формирования полипозного риносинусита

Н.И. Баранова<sup>1</sup>, Б.А. Молотиллов<sup>1</sup>, Л.А. Ащина<sup>1</sup>, Н.А. Шкурова<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ПИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Пенза, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ «ГКБСМП им. Г.А. Захарьина», Пенза, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** хронический полипозный риносинусит (ХПРС) представляет собой многофакторное заболевание, механизмы возникновения которого до конца не ясны. Доказана значимая роль цитокинов: интерлейкина (IL) 1 $\beta$ , фактора некроза опухолей  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-10, IL-17A, IL-4 и контролирующих их генов в патогенезе данного заболевания и в предрасположенности к формированию ХПРС, а также в эффективности лечения.

**Цель исследования:** изучить полиморфные варианты генов IL-1 $\beta$  (T-31C), TNF- $\alpha$  (G-308A), IL-10 (G-1082A), IL-17(G-197A), IL-4 (C-589T) и их роль в патогенетических механизмах формирования ХПРС.

**Материал и методы:** проведено открытое проспективное рандомизированное исследование с включением 100 пациентов с ХПРС. В качестве контрольной группы обследовано 72 здоровых добровольца. ДНК выделяли из цельной венозной крови. Оценка полиморфизмов генов IL-1 $\beta$  (T-31C), TNF- $\alpha$  (G-308A), IL-10 (G-1082A), IL-17 (G-197A), IL-4 (C-589T) в образцах ДНК проводилась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

**Результаты исследования:** при изучении полиморфизма (С-589Т) гена IL-4 в группе с ХПРС показана более высокая встречаемость генотипа 589С/С по сравнению со здоровыми людьми ( $p=0,021$ ; отношение шансов (ОШ) 1,248, 95% ДИ 0,449–3,465). При анализе полиморфизма G-1082A гена IL-10 статистически значимые результаты получены по генотипу 1082A/A в группе больных ХПРС по сравнению с контрольной группой ( $p=0,043$ ; ОШ 1,027, 95% ДИ 0,374–2,830). Изучение полиморфизма 197A/A гена IL-17 показало высокую встречаемость данного генотипа у больных ХПРС относительно контрольной группы ( $p=0,046$ ; ОШ 7,250, 95% ДИ 0,863–2,532). По генотипу 308 G/G гена TNF- $\alpha$  выявлено достоверное повышение частоты встречаемости в группе больных ХПРС по сравнению с группой здоровых лиц ( $p=0,045$ ; ОШ 1,789, 95% ДИ 0,892–4,776).

**Заключение:** среди изученных полиморфных вариантов генов цитокинов наиболее значимыми предикторами ассоциации с повышенным риском развития ХПРС были: генотип 589С/С гена IL-4, генотип 1082A/A гена IL-10, генотип 197A/A гена IL-17, генотип 308 G/G гена TNF- $\alpha$ . Анализ полиморфизма генов ключевых цитокинов, таких как IL-1 $\beta$  (T-31C), TNF- $\alpha$  (G-308A), IL-10 (G-1082A), IL-17 (G-197A), IL-4 (C-589T), дает возможность оценить генетическую предрасположенность пациентов к ХПРС и поэтому важен в прогнозировании эффективности лечения заболевания.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хронический полипозный риносинусит, цитокины, генотип, полиморфизм генов, патогенетические механизмы.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Баранова Н.И., Молотиллов Б.А., Ащина Л.А., Шкурова Н.А. Роль полиморфных вариантов генов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-17, IL-4 в патогенетических механизмах формирования полипозного риносинусита. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(2):57–61. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-57-61.

## Role of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-17, and IL-4 gene polymorphisms in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps

N.I. Baranova<sup>1</sup>, B.A. Molotillov<sup>1</sup>, L.A. Ashchina<sup>1</sup>, N.A. Shкурова<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Penza Institute of Advanced Training of Physicians — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russian Federation<sup>2</sup>G.A. Zakhar'in Clinical Hospital No. 6, Penza, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background:** chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is a multifactorial disease, those mechanisms are not fully understood. A significant role of cytokines, e.g., interleukin (IL)-1 $\beta$ , tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$ , IL-10, IL-17A, IL-4, and their genes, in the pathogenesis and predisposition to CRSwNP and treatment efficacy is established.

**Aim:** to investigate IL-1 $\beta$  (T-31C), TNF- $\alpha$  (G-308A), IL-10 (G-1082A), IL-17(G-197A), and IL-4 (C-589T) gene polymorphisms and their role in CRSwNP pathogenesis.

**Patients and Methods:** this open-label, prospective, randomized study enrolled 100 patients with CRSwNP. The control group included 72 healthy volunteers. DNA was isolated from the whole venous blood. IL-1 $\beta$  (T-31C), TNF- $\alpha$  (G-308A), IL-10 (G-1082A), IL-17 (G-197A), and IL-4 (C-589T) gene polymorphisms were assessed by the real-time polymerase chain reaction (PCR).

**Results:** the analysis of IL-4 (C-589T) gene polymorphism has demonstrated that 589C/C genotype is more common in CRSwNP patients compared to the controls ( $p=0.021$ , odds ratio/OR=1.248 [0.449–3.465]). The analysis of IL-10 (G-1082A) gene polymorphism has demonstrated that 1082A/A genotype is more common in CRSwNP patients compared to the controls ( $p=0.043$ , OR=1.027 [0.374–2.830]).

The analysis of IL-17 (G-197A) gene polymorphism has demonstrated that 197A/A genotype is more common in CRSwNP patients than in the controls ( $p=0.046$ ,  $OR=7.250$  [0.863–2.532]). The analysis of TNF- $\alpha$  (G-308A) gene polymorphism has demonstrated that 308 G/G genotype is more common in CRSwNP patients compared to the controls ( $p=0.045$ ,  $OR=1.789$  [0.892–4.776]).

**Conclusion:** the most relevant predictors of the increased risk of CRSwNP are 589C/C genotype of IL-4 gene, 1082A/A genotype of IL-10 gene, 197A/A genotype of IL-17 gene, and 308 G/G genotype of TNF- $\alpha$  gene. The analysis of essential cytokine gene polymorphisms, i.e., IL-1 $\beta$  (T-31C), TNF- $\alpha$  (G-308A), IL-10 (G-1082A), IL-17 (G-197A), and IL-4 (C-589T), allows assessing genetic predisposition to CRSwNP. This technique is an important tool for predicting treatment efficacy.

**KEYWORDS:** chronic rhinosinusitis with nasal polyps, cytokines, genotype, gene polymorphism, pathogenic mechanisms.

**FOR CITATION:** Baranova N.I., Molotilov B.A., Ashchina L.A., Shkurova N.A. Role of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-17, and IL-4 gene polymorphisms in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(2):57–61 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-57-61.

## ВВЕДЕНИЕ

Хронический полипозный риносинусит (ХПРС) — это многофакторное заболевание, механизмы возникновения которого до конца не выяснены. Считается, что ведущую роль в патогенезе ХПРС играет измененная иммунологическая реактивность как на уровне местного, так и на уровне системного иммунитета [1, 2]. Кроме того, доказана значимая роль интерлейкина (IL) 4, IL-10, IL-17, IL-1 $\beta$ , фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) в патогенезе ХПРС [3]. В настоящее время в научной литературе обсуждается роль генетической предрасположенности к данному заболеванию [4, 5]. Также предпринимаются попытки обобщения данных о связи дефекта генов с течением ХПРС и эффективностью проводимой терапии [6, 7]. Однако полученных данных недостаточно, в связи с чем изучение генов, которые контролируют активность наиболее значимых цитокинов, является важной задачей для обнаружения предрасположенности к заболеванию, а также прогнозирования эффективности лечения [4]. Выявление особенностей функционирования генов цитокинов при ХПРС позволит найти точки приложения для ранней диагностики и выбора патогенетической терапии больных.

**Цель исследования:** изучить полиморфные варианты генов IL-1 $\beta$  (T-31C), TNF- $\alpha$  (G-308A), IL-10 (G-1082A), IL-17(G-197A), IL-4 (C-589T) и их роль в патогенетических механизмах формирования ХПРС.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проведено открытое проспективное рандомизированное контролируемое исследование на базе оториноларингологического отделения ГБУЗ «ГКБСМП им. Г.А. Захарьина». Иммунологические исследования были проведены на базе ЦНИЛ ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Было включено 100 пациентов с ХПРС в возрасте от 19 до 65 лет (средний возраст составил  $47,6 \pm 10,5$  года). Среди них было 36 мужчин и 64 женщины. Длительность заболевания у пациентов составила от 3 до 8 лет. Диагноз ХПРС устанавливался согласно критериям EPOS 2020 [8]. **Критерии включения:** наличие ХПРС, возраст больных от 19 до 65 лет, наличие информированного согласия на участие в исследовании. **Критерии исключения:** пациенты с хроническим риносинуситом без полипов, наличие психических и онкологических заболеваний, туберкулеза, беременные женщины. В контрольную группу вошли 72 здоровых человека в возрасте от 23 до 60 лет (средний возраст составил  $48,4 \pm 9,2$  года), из них 14 мужчин и 58 женщин.

Кровь для исследования брали натощак из кубитальной вены в объеме 5 мл в вакутейнеры с ЭДТА. Выделение ДНК

проводили из 1000 мкл цельной венозной крови наборами «Проба-рапид-генетика» согласно прилагаемой инструкции («ДНК-технология», Россия). Оценка полиморфных вариантов генов IL-1 $\beta$  (T-31C), TNF- $\alpha$  (G-308A), IL-10 (G-1082A), IL-17 (G-197A), IL-4 (C-589T) осуществлялась при помощи ПЦР в режиме реального времени («НПО Литех», Россия) на амплификаторе DT Lite («ДНК-технология», Россия). Постановку ПЦР для выявления полиморфных вариантов генов IL-1 $\beta$  (T-31C), TNF- $\alpha$  (G-308A), IL-10 (G-1082A), IL-17 (G-197A), IL-4 (C-589T) проводили согласно инструкции к наборам.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 12.0. Применяли критерий  $\chi^2$  с поправкой Yates для выявления различий по качественному признаку и двусторонний критерий Фишера. Различие между группами считали статистически значимым при  $p < 0,05$ . Для оценки силы ассоциаций применяли показатель отношения шансов (ОШ) с доверительным интервалом (ДИ) при 95% уровне значимости.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенный анализ по изучению частоты встречаемости полиморфных вариантов генов цитокинов у больных ХПРС и здоровых лиц выявил следующие ассоциации (см. таблицу).

Изучение полиморфного варианта (C-589T) гена IL-4 в изучаемых группах показало статистически значимое повышение распределения полиморфизма 589C/C гена IL-4 в группе больных ХПРС по сравнению с контрольной группой.

Изучение полиморфизма гена IL-10 показало, что наиболее часто среди больных ХПРС встречался генотип 1082G/A. Однако частота встречаемости данного генотипа была более низкой по сравнению с контрольной группой. Статистически значимые различия выявлены по генотипу 1082A/A гена IL-10. Так, установлено, что в группе больных ХПРС он регистрировался в 4 раза чаще по сравнению с группой контроля.

Анализ распространенности полиморфных вариантов IL-17 (G-197A) дал неоднозначное распределение по генотипам. Так, чаще других генотипов в группе пациентов с ХПРС встречался генотип 197G/A. Однако при изучении генотипа 197G/G данного гена выявлено, что у больных ХПРС он обнаруживался реже по сравнению со здоровыми людьми. Данный генотип был ассоциирован с пониженным риском развития ХПРС. Вместе с тем при изучении генотипа 197A/A гена IL-17 отмечено, что его встречаемость достоверно выше в 3 раза у больных ХПРС по сравнению с контрольной группой.



**Таблица.** Распределение полиморфных вариантов генов цитокинов**Table.** Distribution of polymorphic variants of cytokine genes

Полиморфизм Polymorphism	Генотип Genotype	ХПРС CRSwNP, n (%)	Контрольная группа Controls, n (%)	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	p
IL-4 (C-589T)	CC	70 (70)	32 (44,4)	1,248 (0,449-3,465)	0,021
	CT	29 (29)	37 (51,4)	0,487 (0,159-1,480)	0,045
	TT	1 (1)	3 (4,2)	2,667 (0,467-19,737)	0,306
IL-10 (G-1082A)	GG	24 (24)	25 (34,7)	1,088 (0,388-3,039)	1,000
	GA	48 (48)	43 (59,7)	0,773 (0,273-2,185)	0,636
	AA	28 (28)	4 (5,6)	1,027 (0,374-2,830)	0,043
IL-17A (G-197A)	GG	27 (27)	34 (47,2)	2,492 (0,176-1,362)	0,035
	GA	58 (58)	35 (48,6)	1,265 (0,672-3,755)	1,000
	AA	15 (15)	3 (4,2)	7,250 (0,863-2,532)	0,046
IL-1 $\beta$ (T-31C)	TT	51 (51)	24 (33,3)	2,564 (1,489-5,325)	0,646
	TC	42 (42)	26 (36,1)	0,487 (0,159-1,480)	0,198
	CC	7 (7)	22 (30,6)	2,532 (0,662-9,657)	0,022
TNF- $\alpha$ (G308A)	GG	76 (76)	40 (55,6)	1,789 (0,892-4,776)	0,045
	GA	17 (17)	23 (31,9)	0,561 (0,172-1,987)	0,032
	AA	7 (7)	9 (12,5)	3,652 (1,436-9,756)	0,306

Исследование полиморфного варианта гена IL-1 $\beta$  (T-31C) выявило достоверные различия по встречаемости генотипа 31C/C гена IL-1 $\beta$ : в группе пациентов с ХПРС данный генотип встречался достоверно реже в 4 раза по сравнению с контрольной группой. Таким образом, генотип 31C/C ассоциируется с пониженным риском развития заболевания.

Анализ полиморфизма G-308A гена TNF- $\alpha$  показал, что наиболее часто у больных ХПРС встречался генотип 308 G/G по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об ассоциации с повышенным риском развития патологии. Напротив, генотип 308 G/A встречался реже в группе больных ХПРС по сравнению со здоровыми лицами, что является фактором низкой вероятности развития ХПРС у носителей генотипа TNF- $\alpha$  (rs1800629).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение полиморфного варианта (C-589T) гена IL-4 в изучаемых группах показало статистически значимое повышение распределения полиморфизма 589C/C в группе больных ХПРС по сравнению с группой контроля. Можно предположить, что данный генотип ассоциирован с повышенным риском развития ХПРС. Также продемонстрирована более редкая встречаемость генотипа 589C/T гена IL-4 у больных ХПРС по сравнению с контрольной группой, что ассоциируется с пониженным риском развития данного заболевания. Есть основания предположить, что генотип 589C/T гена IL-4 играет защитную роль в развитии ХПРС. Генотип 589T/T гена IL-4 в группе больных ХПРС оказался наименее встречаемым. В исследовании [9], посвященном выявлению распределения генотипа C-590T гена IL-4, было продемонстрировано увеличение распространенности ал-

леля 590T генотипа TT, что ассоциируется с повышенным содержанием сывороточного IgE в группе больных ХПРС по сравнению с контрольной группой. Вместе с тем выявлено снижение встречаемости генотипа CC у больных ХПРС по сравнению с контролем, что говорит о возможной значимой роли генотипа CC полиморфного варианта гена IL-4 (C-590T) в патогенезе и развитии ХПРС.

Достоверно значимые различия выявлены по генотипу 1082A/A гена IL-10. Было определено, что в группе больных ХПРС он регистрировался в 4 раза чаще по сравнению с группой здоровых лиц. Полученный результат можно интерпретировать как высоковероятное участие полиморфного варианта 1082A/A гена IL-10 в механизмах развития ХПРС. Похожее исследование [10] по анализу распределения генотипов 592 (C>A) гена IL-10, ассоциированных с различными уровнями продукции цитокина у больных ХПРС и здоровых людей, продемонстрировало, что среди больных ХПРС наблюдалось повышение частоты носительства генотипа CC, а также тенденция к снижению частоты встречаемости генотипа AC аллеля 592A гена IL-10. Это ассоциировалось со сниженным уровнем продукции IL-10 по сравнению с группой контроля.

При изучении генотипа 197A/A гена IL-17 выявлено, что его встречаемость была достоверно выше (в 3 раза) у больных ХПРС по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты по генотипу 197A/A гена IL-17 дают основание считать данный генотип возможным участником патогенеза ХПРС. По данным другого исследования [11] выявлено, что уровень мРНК IL-17A между больными ХПРС и здоровыми людьми не несет различий. Однако еще в одном исследовании [4] выявлено увеличение экспрессии гена IL-17F. Дальнейшее изучение гена IL-17A, наряду с Th17 в тканях и носовой слизи при рецидивирующих,

плохо поддающихся лечению ХПРС, доказало, что уровень IL-17A достоверно повышен и коррелирует с количеством нейтрофилов и эозинофилов в тканях полипов [12].

Исследование полиморфного варианта гена IL-1 $\beta$  (T-31C) установило достоверные различия по встречаемости генотипа 31C/C гена IL-1 $\beta$ : так, в группе пациентов с ХПРС данный генотип встречался достоверно реже (в 4 раза) по сравнению с контрольной группой. В исследованиях других авторов [5, 6, 13, 14] показано, что уровень экспрессии генов провоспалительных цитокинов семейства IL-1 $\beta$  в группах с ХПРС был статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Установлено также, что генотип C/T гена IL-1 $\beta$  повышает, а генотип C/C гена IL-1 $\beta$  снижает вероятность развития ХПРС у женщин [6]. При этом установлено, что в группе больных ХПРС генотип C/C полиморфизма 3953 гена IL-1 $\beta$  встречался достоверно чаще, чем в группе здоровых лиц [13]. Повышенная частота носительства также выявлена и по генотипу 511T/T гена IL-1 $\beta$  в группе больных ХПРС по сравнению с контрольной [14].

Анализ полиморфизма G-308A гена TNF- $\alpha$  показал, что наиболее часто встречающимся у больных ХПРС был генотип 308 G/G по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об ассоциации с повышенным риском развития патологии. Как известно, носители генотипа TNF- $\alpha$  (rs1800629) также имеют повышенный риск развития полипоза носа [15]. Вместе с тем доказана низкая вероятность участия гаплотипа TGG гена TNF- $\alpha$  в развитии полипоза носа [16]. Однако сравнительное исследование других авторов [13] по изучению генотипа 308G/A гена TNF- $\alpha$  показало статистически более значимую частоту наличия данного генотипа у пациентов с ХПРС по сравнению с группой контроля. Более того, все изученные полиморфные варианты не имели связи с наличием аллергопатологии и не зависели от пола больных. В другом исследовании [17] полиморфного варианта гена TNF- $\alpha$ -308 с мазков слизистой полости рта у пациентов с хроническим риносинуситом с полипами и без полипов также сделан вывод, что данный полиморфизм несет высокий риск развития ХПРС. Кроме того, в исследовании других авторов [18] доказано, что генотип G/G гена TNF- $\alpha$  в позиции 308 и генотип C/C полиморфного варианта IL-1 $\beta$  511 у больных с ХПРС несут высокий риск формирования полипоза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди изученных полиморфных вариантов генов цитокинов наиболее значимыми предикторами повышенного риска развития ХПРС были: генотип G/G полиморфизма гена TNF- $\alpha$  (G-308A), генотип A/A полиморфизма гена IL-10 (G-1082A), генотип A/A полиморфизма гена IL-17 (G-197A), генотип C/C полиморфизма гена IL-4 (C-589T). Генетическими факторами пониженного риска развития ХПРС были: генотип 308 G/A гена TNF- $\alpha$ , генотип 31C/C гена IL-1 $\beta$ , генотип 197G/G гена IL-17, генотип 589C/T гена IL-4.

На сегодняшний день выделены и изучены различные фенотипы и эндотипы ХПРС, которые различаются по выраженности клинических проявлений, интенсивности воспалительной реакции и, соответственно, по эффективности и тактике терапии [19]. Поэтому дальнейшее исследование генотипа данного заболевания позволит назначать патогенетическую терапию и значительно улучшать качество жизни пациентов в целом.

## Литература

1. Кузнецова Л.В., Бабаджан В.Д., Кравчун П.Г. и др. Современные представления об этиологии и патогенезе полипозных риносинуситов, протекающих на фоне круглогодичного аллергического ринита. Киев: Актavis; 2015.
2. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант; 2018.
3. Савлевич Е.Л. Клинико-иммунологическая характеристика воспаления и обоснование диагностических и лечебных подходов при полипозном риносинусите: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2020.
4. Савлевич Е.Л., Курбачева О.М., Егоров В.И. и др. Уровень экспрессии генов цитокинов при разных фенотипах полипозного риносинусита. Вестник оториноларингологии. 2019;84(6):42–47. DOI: 10.17116/otorino20198406142.
5. Левченко А.С. Связь полиморфизма генов IL-4, IL-6, TNF с риском развития хронического полипозного риносинусита у людей, проживающих вблизи промышленных предприятий. Естественные и технические науки. 2021;158(7):65–69.
6. Левченко А.С., Воробьева А.А., Мезенцева О.Ю. и др. Анализ полиморфизма генов цитокинов в развитии хронического риносинусита. Российская ринология. 2019;27(2):77–81. DOI: 10.17116/rosrino20192702177.
7. Моисеева Ю.П., Пискунов Г.З. Влияние полиморфизма гена IL-33 на формирование клинических фенотипов полипозного риносинусита. Российская ринология. 2020;28(4):205–210. DOI: 10.17116/rosrino202028041205.
8. Fokkens W.J., Luno V.J., Hopkins C. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020;20(58):1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600.
9. Данигевич Е.В. Повышение эффективности лечения хронического полипозного риносинусита с использованием иммуногенетических факторов: дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2009.
10. Palomares O., Martín-Fontecha M., Lauener R. et al. Regulatory T cells and immune regulation of allergic diseases: role of IL-10 and TGF- $\beta$ . Genes Immun. 2014;15(8):511–520. DOI: 10.1038/gene.2014.45.
11. Van Bruaene N., Perez-Novo C.A., Basinski T.M. et al. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. J Allergy Clin Immunol. 2008;121(6):1435–1441. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.02.018.
12. Jiang X.D., Li G.Y., Li L. et al. The characterization of IL-17A expression in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Am J Rhinol Allergy. 2011;25(5):171–175. DOI: 10.2500/ajra.2011.25.3645.
13. Bal S.M., Berning J.H., Nagasava M. et al. IL-1 $\beta$ , IL-4 and IL-12 control the fate of group 2 innate lymphoid cells in human airway inflammation in the lungs. Nat Immunol. 2016;17(6):636–645. DOI: 10.1038/ni.3444.
14. Mrowicka M., Zielinska-Blizniewska H., Milonski J. et al. Association of IL1 $\beta$  and IL4 gene polymorphisms with nasal polyps in a Polish population. Molecular Biology Reports. 2014;41(7):4653–4658. DOI: 10.1007/s11033-014-3336-x.
15. Bernstein J.M., Anon J.B., Rontal M. et al. Genetic polymorphisms in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. Laryngoscope. 2009;119(7):1258–1264. DOI: 10.1002/lary.20239.
16. Berghea E.C., Popa O.M., Meirosu M. et al. Association of TNF-alpha gene polymorphism with nasal polyposis in Romanian asthmatic patients. Romanian J Rhinology. 2014;4(15):149–155.
17. Endam M.L., Cormier C., Bosse Y. et al. Association of IL1A, IL1B, and TNF gene polymorphisms with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: A Replication Study. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 2010;136(2):187–192. DOI: 10.1001/archoto.2009.219.
18. Ismi O., Ozcan C., Polat G. et al. TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  cytokine gene polymorphism in patients with nasal polyposis. Turk Arch Otorhinolaryngol. 2017;55(2):51–56. DOI: 10.5152/tao.2017.2389.
19. Liao B., Liu J.X., Li Z.Y. et al. Multidimensional endotypes of chronic rhinosinusitis and their association with treatment outcomes. Allergy. 2018;73(7):1459–1469. DOI: 10.1111/all.13411.

## References

1. Kuznetsova L.V., Babadzhan V.D., Kravchun P.G. et al. Current views on the etiology and pathogenesis of polyposis rhinosinusitis with year-round allergic rhinitis. Kiev: Aktavis; 2015 (in Russ.).
2. Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases. Saint Petersburg: Foliant; 2018 (in Russ.).

3. Savlevich E.L. Clinical and immunological characteristics of inflammation and substantiation of diagnostic and therapeutic approaches in polypous rhinosinusitis: dissertation. M.; 2020 (in Russ.).
4. Savlevich E.L., Kurbacheva O.M., Egorov V.I. et al. Cytokine gene expression levels in different phenotypes of polyposis rhinosinusitis. *Vestnik otorinolaringologii*. 2019;84(6):42–47 (in Russ.). DOI: 10.17116/otorino20198406142.
5. Levchenko A.S. Relation of IL-4, IL-6, TNF gene polymorphism to the risk of chronic polyposis rhinosinusitis in people living near industrial enterprises. *Natural and technical sciences*. 2021;158(7):65–69 (in Russ.).
6. Levchenko A.S., Vorob'eva A.A., Mezentsseva O.Yu. et al. Analysis of cytokine gene polymorphism in the development of chronic rhinosinusitis. *Russian Rhinology*. 2019;27(2):77–81 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosrino20192702177.
7. Moiseeva Yu.P., Piskunov G.Z. Influence of IL-33 gene polymorphism on the formation of clinical phenotypes of polyposis rhinosinusitis. *Russian Rhinology*. 2020;28(4):205–210 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosrino202028041205.
8. Fokkens WJ., Luno VJ., Hopkins C. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;20(58):1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600.
9. Danigevich E.V. Improving the effectiveness of the treatment of chronic polyposis rhinosinusitis using immunogenetic factors: dissertation. Novosibirsk; 2009 (in Russ.).
10. Palomares O., Martín-Fontecha M., Lauener R. et al. Regulatory T cells and immune regulation of allergic diseases: role of IL-10 and TGF- $\beta$ . *Genes Immun*. 2014;15(8):511–520. DOI: 10.1038/gene.2014.45.
11. Van Bruaene N., Perez-Novo C.A., Basinski T.M. et al. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1435–1441. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.02.018.
12. Jiang X.D., Li G.Y., Li L. et al. The characterization of IL-17A expression in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(5):171–175. DOI: 10.2500/ajra.2011.25.3645.
13. Bal S.M., Berning J.H., Nagasava M. et al. IL-1 $\beta$ , IL-4 and IL-12 control the fate of group 2 innate lymphoid cells in human airway inflammation in the lungs. *Nat Immunol*. 2016;17(6):636–645. DOI: 10.1038/ni.3444.
14. Mrowicka M., Zielinska-Blizniewska H., Milonski J. et al. Association of IL1 $\beta$  and IL4 gene polymorphisms with nasal polyps in a Polish population. *Molecular Biology Reports*. 2014;41(7):4653–4658. DOI: 10.1007/s11033-014-3336-x.
15. Bernstein J.M., Anon J.B., Rontal M. et al. Genetic polymorphisms in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2009;119(7):1258–1264. DOI: 10.1002/lary.20239.
16. Berghea E.C., Popa O.M., Meirosu M. et al. Association of TNF-alpha gene polymorphism with nasal polyposis in Romanian asthmatic patients. *Romanian J Rhinology*. 2014;4(15):149–155.
17. Endam M.L., Cormier C., Bosse Y. et al. Association of IL1A, IL1B, and TNF gene polymorphisms with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: A Replication Study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136(2):187–192. DOI: 10.1001/archoto.2009.219.
18. Ismi O., Ozcan C., Polat G. et al. TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  cytokine gene polymorphism in patients with nasal polyposis. *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 2017;55(2):51–56. DOI: 10.5152/tao.2017.2389.
19. Liao B., Liu J.X., Li Z.Y. et al. Multidimensional endotypes of chronic rhinosinusitis and their association with treatment outcomes. *Allergy*. 2018;73(7):1459–1469. DOI: 10.1111/all.13411.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Баранова Надежда Ивановна** — д.б.н., профессор, заведующая лабораторией ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 440060, Россия, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8А; ORCID iD 0000-0002-2991-0898.

**Молотилев Борис Александрович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава Рос-

сии; 440060, Россия, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8А; ORCID iD 0000-0003-4129-2815.

**Ащина Людмила Андреевна** — к.б.н., старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 440060, Россия, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8А; ORCID iD 0000-0002-4445-5619.

**Шкурова Наталья Александровна** — ассистент кафедры оториноларингологии и сурдологии-оториноларингологии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 440060, Россия, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8А; врач-оториноларинголог ГБУЗ «ГКБСМП им. Г.А. Захарьина»; 440064, Россия, г. Пенза, ул. Стасова, д. 7; ORCID iD 0000-0003-0434-1972.

**Контактная информация:** Баранова Надежда Ивановна, e-mail: baranova.nadezhda.2014@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 05.02.2022.**

**Поступила после рецензирования 02.03.2022.**

**Принята в печать 29.03.2022.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Nadezhda I. Baranova** — Dr. Sc. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory, Penza Institute of Advanced Training of Physicians — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 8A, Stasov str., Penza, 440060, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2991-0898.

**Boris A. Molotilov** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Allergy and Immunology, Penza Institute of Advanced Training of Physicians — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 8A, Stasov str., Penza, 440060, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4129-2815.

**Lyudmila A. Ashchina** — C. Sc. (Biol.), senior researcher of the Central Research Laboratory, Penza Institute of Advanced Training of Physicians — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 8A, Stasov str., Penza, 440060, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4445-5619.

**Natalya A. Shкурова** — assistant of the Department of Otorhinolaryngology and Audiology-Otorhinolaryngology, Penza Institute of Advanced Training of Physicians — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 8A, Stasov str., Penza, 440060, Russian Federation; ENT specialist, G.A. Zakhar'in Clinical Hospital No. 6; 7, Stasov str., Penza, 440064, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0434-1972.

**Contact information:** Nadezhda I. Baranova, e-mail: baranova.nadezhda.2014@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 05.02.2022.**

**Revised 02.03.2022.**

**Accepted 29.03.2022.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-62-66

# Характеристика воспаления центральных отделов носа с учетом вариантной анатомии при респираторной аллергии

И.Н. Григорьева<sup>1,2</sup>, Н.С. Татаурщикова<sup>1</sup>, В.И. Попадюк<sup>1</sup>, А.Ю. Сергеев<sup>3</sup>, П.В. Бережанский<sup>1</sup>, А.С. Русанова<sup>1</sup>, О.И. Летяева<sup>1</sup>, Т.Г. Федоскова<sup>1</sup>, А.А. Камелева<sup>1</sup>, А.С. Королев<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

<sup>2</sup>ООО «Институт аллергологии и клинической иммунологии», Москва, Россия

<sup>3</sup>Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

<sup>4</sup>РТУМИРЭА, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** концепция единой выстилки респираторного эпителия носа и пазух позволяет посмотреть под другим углом на изменения состояния остиомеатального комплекса и центральных отделов носа при респираторной аллергии. Возможно предположить наличие взаимосвязи между вовлечением в аллергическое воспаление медиальных отделов верхнечелюстных пазух и решетчатого лабиринта в случае индивидуальной вариантной анатомии отделов носа.

**Цель исследования:** оценить влияние вариантной анатомии на течение воспалительного процесса у пациентов с респираторной аллергией и клиническими симптомами аллергического ринита.

**Материал и методы:** в исследование включено 15 пациентов с клиническими проявлениями респираторной аллергии и жалобами на назальные симптомы (8 мужчин и 7 женщин, средний возраст  $42 \pm 13,2$  года), разделенных на 2 группы. Первую группу ( $n=8$ ) составили больные с аллергическим ринитом и вовлечением в процесс воспаления медиальных отделов верхнечелюстных пазух и решетчатого лабиринта, а 2-ю ( $n=7$ ) — пациенты с изолированным аллергическим ринитом без вовлечения синусов. Всем пациентам проведено эндоскопическое исследование носа и носоглотки. Были проанализированы показатели сенсибилизации с помощью скрининговых панелей специфических IgE к респираторным аллергенам методом ImmunoCap (Phadia), а также изменения в пазухах и анатомические особенности на основе данных компьютерной томографии.

**Результаты исследования:** выявлена статистически значимая разница между группами в вариантах анатомического строения носа и околоносовых пазух. Обнаружена прямая корреляционная связь искривления носовой перегородки в передних и/или средних отделах с развитием воспаления в центральных отделах верхнечелюстных пазух и решетчатого лабиринта и слабая обратная корреляция между искривлением перегородки в задних отделах и вовлечением в процесс воспаления центральных отделов носа. Также выявлена тенденция к статистической значимости такой анатомической особенности, как клетки Галлера в 1-й группе пациентов.

**Заключение:** полученные данные стоит учитывать при выборе приоритетной тактики ведения: хирургическое лечение, или аллерген-специфическая иммунотерапия, или комбинация методов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** аллергия, атопия, хронический риносинусит, полипоз носа, синусит, решетчатый лабиринт, верхнечелюстная пазуха.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Григорьева И.Н., Татаурщикова Н.С., Попадюк В.И. и др. Характеристика воспаления центральных отделов носа с учетом вариантной анатомии при респираторной аллергии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(2):62–66. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-62-66.

## Inflammation of the central nose considering variant anatomy in respiratory allergy

I.N. Grigorieva<sup>1,2</sup>, N.S. Tataurshchikova<sup>1</sup>, V.I. Popadyuk<sup>1</sup>, A.Yu. Sergeev<sup>3</sup>, P.V. Berezhanskiy<sup>1</sup>, A.S. Rusanova<sup>1</sup>, O.I. Letyaeva<sup>1</sup>, T.G. Fedoskova<sup>1</sup>, A.A. Kameleva<sup>1</sup>, A.S. Korolev<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>LLC "Institute of Allergy and Clinical Immunology", Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>4</sup>MIREA Russian Technological University, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background:** in respiratory allergy, a concept of a common respiratory epithelium of the nasal cavity and sinuses allows for a view from a different perspective on the changes of the ostiomeatal complex and central nose. In the individual anatomical variations of the nose, a relationship between the involvement of the ethmoidal labyrinth and the medial maxillary sinuses is suggested.

**Aim:** to assess the effect of variant anatomy on the course of inflammation in patients with respiratory allergy and clinical signs of allergic rhinitis (AR).

**Patients and Methods:** 15 patients (8 men and 7 women, mean age  $42 \pm 13.2$  years) with clinical signs of allergy were enrolled. All participants were divided into two groups. Group 1 ( $n=8$ ) included patients with AR and the involvement of the ethmoidal labyrinth and medial maxillary sinuses. Group 2 ( $n=7$ ) included patients with isolated AR (no sinus involvement). All patients underwent nasal and nasopharyngeal endoscopy. Respiratory allergen specific IgE screening panels (ImmunoCap, Phadia) were used to analyze sensitization profile. Sinus and nose anatomy was evaluated by computed tomography.

**Results:** a significant difference of nasal and sinus anatomy was found between the groups. A direct correlation between the deviated septum in its anterior and/or middle portions and inflammation of the ethmoidal labyrinth and central maxillary sinuses was identified. In addition, a weak inverse correlation between the deviated septum in its posterior parts and the inflammation of the central nose was identified. Finally, a tendency towards statistical significance for another anatomical trait, Haller's cells, was revealed in group 1.

**Conclusion:** these findings should be considered when selecting the primary management strategy, i.e., surgery, allergen-specific immunotherapy or combination thereof.

**KEYWORDS:** allergy, atopy, chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, sinusitis, ethmoidal labyrinth, maxillary sinus.

**FOR CITATION:** Grigorieva I.N., Tataurshchikova N.S., Popadyuk V.I. et al. Inflammation of the central nose considering variant anatomy in respiratory allergy. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(2):62–66 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-62-66.

## ВВЕДЕНИЕ

К трактовке развития хронического воспаления околоносовых пазух и носа в свете концепции единой выстилки респираторного эпителия и с учетом различных этиологических факторов многие исследователи обращались уже давно. Ранее принятая классификация выделяла два основных варианта хронического риносинусита — с полипами и без полипов [1] без учета множества вариантов течения заболевания [2].

В 2014 г. L.J. White et al. [3] продемонстрировали взаимосвязь между воздействием респираторных аллергенов и изолированными полипозными изменениями средней носовой раковины. В дальнейшем J.M. DelGaudio et al. [4] наблюдали манифестацию воспалительного процесса в центральных отделах полости носа, когда кроме средней носовой раковины в процесс воспаления вовлекался эпителий верхних носовых раковин и эпителий задневерхних отделов, а также перегородка носа. Этот процесс авторы назвали «атопическим». Данные изменения визуализируются как при проведении эндоскопии полости носа, так и с помощью рентгенологических методов, таких как компьютерная томография (КТ). В последующем данный вариант воспаления был назван «атопической болезнью центральных отделов носа» [5] и отдельным фенотипом первичного хронического риносинусита [6].

В настоящее время зарубежными коллегами такой вариант хронического риносинусита считается в наибольшей мере обусловленным развитием сенсibilизации полости носа в ответ на попадание аэроаллергенов [7]. Так, имеются данные [7], что у всех пациентов с воспалительными изменениями по типу пристеночного отека медиальных отделов верхнечелюстных пазух, а также инфильтрации структур перегородки носа и средних носовых раковин отмечена респираторная аллергия, это делает актуальным изучение особенностей воспаления в этих отделах носа именно у пациентов со склонностью к аллергии и актуализирует анализ разных факторов, влияющих на течение риносинусита.

К факторам, влияющим на прогноз при рецидивирующих риносинуситах, принято относить варианты девиации перегородки носа, что отражено в зарубежной классификации [8]. На течение воспаления в центральных отделах носа может также влиять вариантная анатомия околоносовых пазух и носа [8]. В литературе имеются данные [9], свидетельствующие о влиянии респираторной аллергии на возникновение рецидива.

В настоящее время нет достаточных данных о вовлечении именно медиальных отделов верхнечелюстных пазух и решетчатого лабиринта, а также перегородки носа в процесс воспаления и о роли и влиянии в этом случае вариантной анатомии на воспаление у пациентов с респираторной аллергией.

**Цель исследования:** оценить влияние вариантной анатомии на течение воспалительного процесса у пациентов с респираторной аллергией и клиническими симптомами аллергического ринита (АР).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 15 пациентов (8 мужчин и 7 женщин, средний возраст  $42 \pm 13,2$  года) с клиническими проявлениями респираторной аллергии и жалобами на назальные симптомы. Все больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=8) — пациенты с АР и вовлечением в процесс воспаления центральных отделов носа (перегородка носа, медиальные отделы верхнечелюстных пазух, решетчатого лабиринта) и 2-я группа (n=7) — пациенты с АР без вовлечения околоносовых пазух в аллергическое воспаление по данным эндоскопии полости носа и КТ.

Для уточнения наличия вариантов анатомического строения носа и околоносовых пазух, а также выявления воспаления всем пациентам проведена КТ придаточных пазух носа в коронарной, аксиальной и сагиттальной проекциях с подсчетом баллов по шкале Lund — Mackay (дает количественную характеристику вовлеченности околоносовых пазух в патологический процесс, максимальное число баллов — 24).

Аллергический ринит был диагностирован на основании полного соответствия критериям, установленным Международным согласительным документом по аллергологии и ринологии [10] при наличии не менее двух клинических симптомов АР и на основании положительных результатов аллергологического обследования, таких как выявленная методом ImmunoCap сенсibilизация к аэроаллергенам более 0,35 МЕ/мл и обнаружение специфических IgE в крови.

Всем пациентам проведено эндоскопическое исследование носа и носоглотки.

*Критериями исключения* являлись: наличие в анамнезе оперативного вмешательства на пазухах вне зависимости от показаний, операций на перегородке носа и инородных тел околоносовых пазух.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью прикладного программного пакета SPSS. Для выявления статистически значимых различий применялся непараметрический критерий  $\chi^2$  Пирсона, а для определения корреляционных связей — метод Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с рекомендациями [6] у пациентов 1-й группы было подсчитано количество баллов по шкале Lund — Mackay, которое составило  $4 \pm 1,4$ , что соответствует минимальному уровню воспаления.

По данным КТ у всех (100%) пациентов 1-й группы выявлено искривление перегородки носа в передних и/или средних ее отделах, чаще по типу гребня, тогда как во 2-й группе подобные изменения имели место у 3 (42,9%) обследованных. В то же время только у 3 (42,9%) больных из 2-й группы выявлены изменения перегородки по типу девиации в задних отделах. Получена значимая корреляция между наличием искривления в передних и/или средних отделах и развитием воспаления в медиальных отделах верхнечелюстных пазух и решетчатого лабиринта ( $r=0,645$ ,  $p=0,009$ ). Обращает на себя внимание статистически значимая слабая обратная корреляция между наличием искривления в задних отделах и вовлечением в процесс воспаления центральных отделов носа ( $r=-0,535$ ,  $p=0,040$ ).

Среди анатомических вариантов строения также следует отметить такие особенности, как наличие клеток Галлера — это инфраорбитальные клетки, которые являются индивидуальными дополнительными решетчатыми клетками, располагающимися в верхнечелюстном синусе. У пациентов 1-й группы достоверно чаще встречались данные изменения индивидуальной анатомии — в 38% против 0% во 2-й группе.

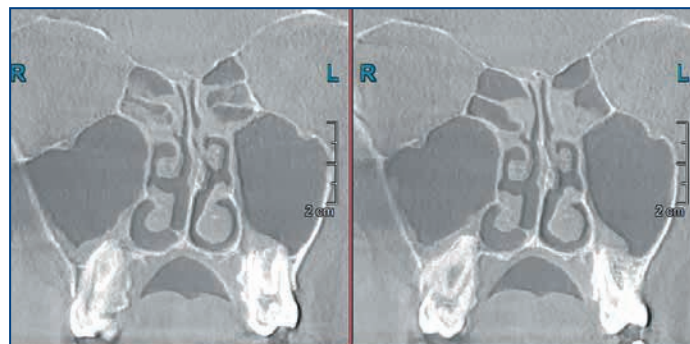
Были проанализированы и другие варианты индивидуальной анатомии, такие как конхобуллез средней носовой раковины и наличие дополнительного соустья верхнечелюстной пазухи. Дополнительное соустье выявлено у 2 (28,6%) пациентов из 2-й группы в отличие от 1-й группы, где данный анатомический вариант не был выявлен ни у одного из больных, но это различие не было статистически значимым ( $p=0,12$ ). Конхобуллез средней носовой раковины выявлен у 3 (37,5%) пациентов в 1-й группе и у 2 (28,6%) пациентов во 2-й группе, различия между группами также не были статистически значимыми.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Современная классификация хронических риносинуситов [6] включает описание состояния, названного новым термином «атопическая болезнь центральных отделов носа» и представляющего собой воспаление второго типа, которое возникает в первую очередь в медиальных отделах верхнечелюстной пазухи, решетчатом лабиринте и слизистой перегородки носа.

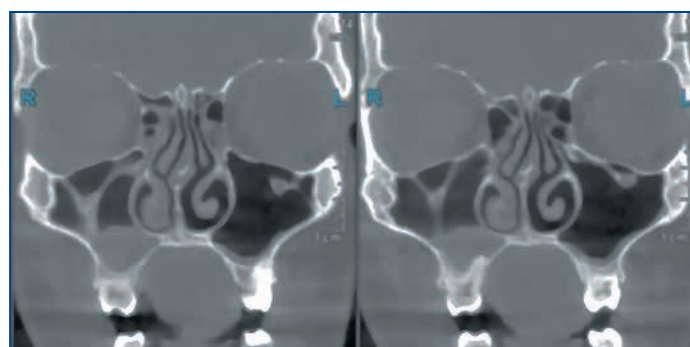
В рамках междисциплинарного подхода с оториноларингологической точки зрения важно оценить индивидуальную анатомию и изменения при проведении эндоскопии носа и КТ, чтобы понимать, действительно ли есть предпосылки для введения нового термина, отражающего особые рентгенологические изменения у пациентов с хроническим риносинуситом второго типа, или можно довольствоваться доступным ранее рентгенологическим термином «ореол» для описания пристеночного отека в медиальных отделах верхнечелюстных пазух [11].

Важность междисциплинарного подхода обусловлена еще и тем, что в термине, предложенном J.W. Grayson et al. [5], особо выделено определение «атопический», поэтому для его использования в России нужна совместная работа аллергологов-иммунологов и оториноларингологов. По данным ранее опубликованного исследования [12], у пациентов с таким вариантом хронического риносинусита в 100% случаев отмечено наличие респираторной аллергии. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что есть пациенты, у которых при респираторной аллер-



**Рис. 1.** Изменения в центральных отделах носа при респираторной аллергии, затрагивающие медиальные отделы верхнечелюстных пазух и решетчатый лабиринт

**Fig. 1.** Changes of the central nose involving the ethmoidal labyrinth and medial maxillary sinuses in respiratory allergy



**Рис. 2.** Изменения в центральных отделах носа при респираторной аллергии наряду с вариантной анатомией по типу клеток Галлера

**Fig. 2.** Changes of the central nose and variant anatomy (Haller cells) in respiratory allergy

гии развивается воспаление именно в центральных отделах носа, которое может соответствовать новому термину. На рисунке 1 представлены изменения, отражающие эти особенности.

Однако применять новый термин и подходить к интерпретации полученных изменений и введению новой нозологии следует с осторожностью, так как в настоящее время затруднен дифференциальный диагноз между острым рецидивирующим риносинуситом и обострением хронического риносинусита [2].

Концепция единой выстилки носа и околоносовых пазух неотделима от изучения индивидуальных параметров анатомии носа, что важно в случае предполагаемого вовлечения околоносовых пазух в процесс воспаления при респираторной аллергии, особенно их центральных отделов, где воспаление второго типа как раз может развиваться в первую очередь в ответ на попадание аэроаллергена, и распространение воспалительных изменений может быть связано с параметрами воздушного потока, зависящими от индивидуальной анатомии [13]. Это делает наше исследование особенно актуальным.

Полученные нами результаты, а именно наличие клеток Галлера у пациентов с вовлечением центральных отделов носа в воспалительный процесс при респираторной аллергии (рис. 2), представляют интерес для аллергологов и практикующих оториноларингологов, так как наличие данного анатомического варианта строения может оказать влияние на выбор долгосрочной тактики терапии во из-

бежание риска развития рецидива. Ранее было показано, что клетки Галлера чаще выявляются у пациентов, склонных к развитию рецидивирующих риносинуситов [14].

Также интересными представляются результаты, свидетельствующие о наличии индивидуальных анатомических особенностей и девиации перегородки носа в передних/средних отделах у пациентов с центральным аллергическим воспалением, что дает дополнительную информацию для размышления о том, как действительно может протекать и какие отделы затрагивать процесс воспаления в случае респираторной аллергии и попадания аллергена на слизистую носа у пациентов с вариантной анатомией. В дальнейшем это может служить дополнительным фактором при выборе оториноларингологической хирургической тактики.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты свидетельствуют о важности дальнейшего изучения вариантов анатомического строения носа и околоносовых пазух у пациентов с респираторной аллергией. Не менее важным следует считать и проведение исследований по анализу лечебной тактики при уже сформированном воспалении в центральных отделах носа с учетом респираторной аллергии, когда длительность воспаления составляет более 12 нед. и представляет собой по существу хронический воспалительный процесс второго типа. Согласно зарубежным рекомендациям в этом случае предлагается проводить аллерген-специфическую иммунотерапию. Новые исследования помогут ответить на вопрос о необходимости фортификации аллерген-специфической иммунотерапии путем дополнения эндоскопической ринохирургией и/или септопластикой.

## Литература / References

1. Козлов В.С., Савлевич Е.Л. Полипозный риносинусит. Современные подходы к изучению патогенеза, диагностике и лечению. Вестник оториноларингологии. 2015;80(4):95–99. DOI: 10.17116/otorino201580495-99. [Kozlov V.S., Savlevich E.L. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The recent trend in the studies of the pathogenesis, diagnosis and treatment of this disease. Vestn Otorinolaringol. 2015;80(4):95–99 (in Russ.). DOI: 10.17116/otorino201580495-99.
2. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Smith T.L. et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. Int Forum Allergy Rhinol. 2021;11(3):213–739. DOI: 10.1002/alr.22741.
3. White L.J., Rotella M.R., DelGaudio J.M. Polypoid changes of the middle turbinate as an indicator of atopic disease. Int Forum Allergy Rhinol. 2014;4(5):376–380. DOI: 10.1002/alr.21290.
4. DelGaudio J.M., Loftus P.A., Hamizan A.W. et al. Central compartment atopic disease. Am J Rhinol Allergy. 2017;31(4):228–234. DOI: 10.2500/ajra.2017.31.4443.
5. Grayson J.W., Cavada M., Harvey R.J. Clinically relevant phenotypes in chronic rhinosinusitis. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;48(1):23. DOI: 10.1186/s40463-019-0350-y.
6. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020;58(Suppl S29):1–464. DOI: 10.4193/Rhin.20.600.
7. Marcus S., Schertzer J., Roland L.T. et al. Central compartment atopic disease: prevalence of allergy and asthma compared with other subtypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Int Forum Allergy Rhinol. 2020;10(2):183–189. DOI: 10.1002/alr.22454.
8. Lin J., Kacker A. Management strategies for recurrent acute rhinosinusitis. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2019;4(4):379–382. DOI: 10.1002/lio2.294.
9. Veskitkul J., Vichyanond P., Pacharn P. et al. Clinical characteristics of recurrent acute rhinosinusitis in children. Asian Pac J Allergy Immunol. 2015;33(4):276–280. DOI: 10.12932/AP0591.33.4.2015.
10. Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E. et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2018;8(2):108–352. DOI: 10.1002/alr.22073.
11. Scadding G., Lund V. Investigative rhinology. 1<sup>st</sup> ed. London: Taylor & Francis; 2004.
12. Marcus S., Roland L.T., DelGaudio J.M., Wise S.K. The relationship between allergy and chronic rhinosinusitis. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2018;4(1):13–17. DOI: 10.1002/lio2.236.
13. Рязанцев С.В., Будковская М.А., Артемьева Е.С. Дыхательная функция носа: современные подходы к диагностике и лечению патологических состояний. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;9(II):73–76. [Ryazantsev S.V., Budkovskaya M.A., Artem'eva E.S. Nasal breathing: current diagnostic and treatment approaches. RMJ. Medical Review. 2019;9(II):73–76 (in Russ.).]
14. Saltagi M.Z., Comer B.T., Hughes S. et al. Diagnostic Criteria of Recurrent Acute Rhinosinusitis: A Systematic Review. Am J Rhinol Allergy. 2020;35(3):383–390. DOI: 10.1177/1945892420956871.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Григорьева Ирина Николаевна** — к.м.н., ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии ФНМО МИ ФГАОУ ВО РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-оториноларинголог ООО «Институт аллергологии и клинической иммунологии»; 123104, Россия, г. Москва, ул. М. Бронная, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0001-8412-2627.

**Татаурщикова Наталья Станиславовна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии ФНМО МИ ФГАОУ ВО РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0002-3486-8188.

**Попадюк Валентин Иванович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии МИ ФГАОУ ВО РУДН, декан факультета ФНМО МИ ФГАОУ ВО РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0003-3309-4683.

**Сергеев Алексей Юрьевич** — д.м.н., профессор ЦПМО Новосибирского государственного университета; 630009, Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-9061-1347.

**Бережанский Павел Вячеславович** — к.м.н., ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии ФНМО МИ ФГАОУ ВО РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0001-5235-5303.

**Русанова Анна Сергеевна** — специалист по учебно-методической работе кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии ФНМО МИ ФГАОУ ВО РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0001-6574-1406.

**Летяева Ольга Ивановна** — д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии ФНМО МИ ФГАОУ ВО РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0002-9085-6229.

**Федоскова Татьяна Германовна** — д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии ФНМО МИ ФГАОУ ВО РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0003-1456-3923.

**Камелева Анастасия Андреевна** — к.м.н., ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии ФНМО МИ ФГАОУ ВО РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0002-5895-2982.

**Королев Антон Сергеевич** — к.т.н., доцент, заведующий кафедрой Института искусственного интеллекта РТУ МИРЭА; 119454, Россия, г. Москва, пр-т Вернадского, д. 78; ORCID iD 0000-0001-8305-6066.

**Контактная информация:** Григорьева Ирина Николаевна, e-mail: grigoryeva-in@rudn.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 20.01.2022.

**Поступила после рецензирования** 14.02.2022.

**Принята в печать** 14.03.2022.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Irina N. Grigor'eva** — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Clinical Immunology, Allergy, and Adaptation of the Faculty of Continuous Medical Education of the Medical Institute of the Russian University of Peoples' Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ENT specialist, LLC "Institute of the Allergy and Clinical Immunology"; 20, build. 1, Malaya Bronnaya str., Moscow, 123104, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8412-2627.

**Natalya S. Tataurshchikova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Immunology, Allergy, and Adaptation of the Faculty of Continuous Medical Education of the Medical Institute of the Russian University of Peoples' Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3486-8188.

**Valentin I. Popadyuk** — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Medical Institute of the Russian University of Peoples' Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3309-4683.

**Alexey Yu. Sergeev** — Dr. Sc. (Med.), professor of Center for Postgraduate Medical Education of the Novosibirsk State University; 1, Pirogov str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9061-1347.

**Pavel V. Berezanskiy** — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Clinical Immunology, Allergy, and Adaptation

of the Faculty of Continuous Medical Education of the Medical Institute of the Russian University of Peoples' Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5235-5303.

**Anna S. Rusanova** — specialist on educational and methodical work of the Department of Clinical Immunology, Allergy, and Adaptation of the Faculty of Continuous Medical Education of the Medical Institute of the Russian University of Peoples' Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6574-1406.

**Olga I. Letyaeva** — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Clinical Immunology, Allergy, and Adaptation of the Faculty of Continuous Medical Education of the Medical Institute of the Russian University of Peoples' Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9085-6229.

**Tatyana G. Fedoskova** — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Clinical Immunology, Allergy, and Adaptation of the Faculty of Continuous Medical Education of the Medical Institute of the Russian University of Peoples' Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1456-3923.

**Anastasiya A. Kameleva** — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Clinical Immunology, Allergy, and Adaptation of the Faculty of Continuous Medical Education of the Medical Institute of the Russian University of Peoples' Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5895-2982.

**Anton S. Korolev** — C. Sc. (Tech.), Associate Professor, Head of the Department of the Institute Artificial Intelligence, MIREA Russian Technological University; 78, Vernadskiy av., Moscow, 119454, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8305-6066.

**Contact information:** Irina N. Grigorieva, e-mail: grigoryeva-in@rudn.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received** 20.01.2022.

**Revised** 14.02.2022.

**Accepted** 14.03.2022.



DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-67-71

# Интерфероновый профиль мукозального иммунитета у женщин с папилломавирусной инфекцией

Е.В. Маркелова<sup>1</sup>, М.С. Тулупова<sup>2</sup>, Т.А. Невежкина<sup>1</sup>, Л.С. Матюшкина<sup>1</sup>, М.А. Черникова<sup>1,3</sup>, С.В. Кныш<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Россия

<sup>2</sup>ООО «Парацельс», Владивосток, Россия

<sup>3</sup>ООО «Асклепий», Владивосток, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** папилломавирусы представляют собой группу ДНК-содержащих вирусов, относящихся к семейству *Papillomaviridae*, которые вызывают патологические состояния, проявляющиеся воспалением, экзофитными образованиями, онкогенезом, репродуктивными и перинатальными нарушениями. Состояние иммунной системы является значимым фактором, которое определяет тяжесть и продолжительность воспалительных заболеваний, особенности течения латентных вирусных инфекций, в том числе и папилломавирусной инфекции (ПВИ). Действие иммунной системы организма направлено на предотвращение персистенции, реактивации и развития клинической симптоматики ПВИ. Клеточный иммунный ответ реализуется под контролем системы интерферонов (ИФН). На сегодняшний день отсутствуют комплексные исследования системы ИФН I, II, III типов в цервикальной слизи у пациенток с ПВИ в ассоциациях с герпетической и хламидийной инфекциями.

**Цель исследования:** провести сравнительный анализ интерферонового профиля мукозального иммунитета у пациенток с ПВИ в ассоциациях с герпетической и хламидийной инфекциями.

**Материал и методы:** в исследование было включено 149 пациенток в возрасте от 25 до 44 лет. Пациентки были разделены на 4 группы: I группа — пациентки только с ПВИ (n=21), II группа — с ПВИ и герпетической вирусной инфекцией (ГВИ) (n=47), III группа — с ПВИ и хламидийной инфекцией (n=39) и IV группа — контрольная (n=30). Комплексное клинико-лабораторное исследование проводили в амбулаторных условиях по единой программе, включающей клинико-функциональное, биохимическое и иммунологическое обследование с целью детализации патофизиологических механизмов ПВИ в урогенитальном тракте. Определение в цервикальной слизи уровня ИФН: ИФН-β, ИФН-γ, ИФН-λ1 (ИЛ-29), ИФН-λ3 (ИЛ-28B) — проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа.

**Результаты исследования:** во всех исследуемых группах установлены закономерности в виде дефицита ИФН-λ3 и ИФН-γ. При ПВИ ведущим нарушением был дефицит ИФН-γ. Во II группе при ассоциации ПВИ и ГВИ — дефицит ИФН-λ3. В III группе у пациенток с ассоциацией вирусной и бактериальной инфекций установлен выраженный дефицит ИФН-β.

**Заключение:** выявленные закономерности демонстрируют значимую роль дефицита интерферонов звена иммунного ответа в патогенезе ПВИ как в моноварианте, так и в ассоциациях с ГПИ и хламидийной инфекцией. Выявленные нарушения на уровне мукозального иммунитета могут служить обоснованием для назначения иммуотропной терапии при данных инфекциях.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вирус папилломы человека, герпетическая инфекция, хламидийная инфекция, интерфероны, иммунная система, цервикальная слизь, мукозальный иммунитет.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Маркелова Е.В., Тулупова М.С., Невежкина Т.А. и др. Интерфероновый профиль мукозального иммунитета у женщин с папилломавирусной инфекцией. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(2):67–71. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-67-71.

## Interferon profile of the mucosal immunity in women with papillomavirus infection

E.V. Markelova<sup>1</sup>, M.S. Tulupova<sup>2</sup>, T.A. Nevezhkina<sup>1</sup>, L.S. Matyushkina<sup>1</sup>, M.A. Chernikova<sup>1,3</sup>, S.V. Knysh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

<sup>2</sup>LLC "Paracelsus", Vladivostok, Russian Federation

<sup>3</sup>LLC "Asklepiy", Vladivostok, Russian Federation

## ABSTRACT

Papillomaviruses are a group of DNA viruses belonging to the Papillomavirida family. These viruses provoke pathological conditions manifesting with inflammation, exophytic masses, carcinogenesis, reproductive and perinatal disorders. Immune status is an essential factor determining the severity and duration of inflammatory diseases, the course of latent viral infections, including papillomavirus infection (PVI). The human immune system prevents the persistence, reactivation, and development of PVI clinical presentations. The cellular immune response is realized under the control of interferons (IFNs). Today, no complex studies on type 1, 2, or 3 IFNs in the cervical mucus of women with PVI associated with herpesvirus and chlamydia infections are available.

**Aim:** to compare IFN profile of mucosal immunity in women with PVI associated with herpesvirus and chlamydia infections.

**Patients and Methods:** this study enrolled 149 women aged 25–44. Women were divided into four groups. Group 1 included women with PVI only (n=21). Group 2 included women with PVI and herpesvirus infection (n=47). Group 3 included women with PVI and chlamydia infections

(n=39). Group 4 included controls (n=30). Complex outpatient clinical laboratory examination included clinical functional, biochemical, and immunological tests to detail pathophysiological mechanisms of urogenital PVI. IFN (IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IFN- $\lambda$ 1/IL-29, IFN- $\lambda$ 3/IL-28B) levels in the cervical mucus were measured by ELISA.

**Results:** in all groups, IFN- $\lambda$ 3 and IFN- $\gamma$  deficiencies were detected. In PVI, IFN- $\gamma$  deficiency prevailed. In PVI associated with herpesvirus infection, IFN- $\lambda$ 3 deficiency prevailed. In PVI associated with chlamydia infection, a severe IFN- $\beta$  deficiency was revealed.

**Conclusion:** these patterns demonstrate a relevant role of the interferon arm of the immune response in the pathogenesis of isolated PVI and PVI associated with herpesvirus and chlamydia infections. These alterations in mucosal immunity support the prescription of immunotherapy for these infections.

**KEYWORDS:** human papillomavirus, herpesvirus infection, chlamydia infection, interferons, immune system, cervical mucus, mucosal immunity.

**FOR CITATION:** Markelova E.V., Tulupova M.S., Nevezhkina T.A. et al. Interferon profile of the mucosal immunity in women with papillomavirus infection. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(2):67–71 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-67-71.

## ВВЕДЕНИЕ

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) — инфекционное заболевание человека, вызываемое вирусами папилломы человека (ВПЧ). ВПЧ — большая и гетерогенная группа вирусов, являющихся иницирующим фактором для формирования ряда патологических процессов шейки матки и кожи — цервикальных интраэпителиальных неоплазий, рака шейки матки, кондиломатоза; кроме этого, персистенция ВПЧ способствует длительному, вялотекущему воспалительному процессу в органах малого таза с дальнейшим развитием репродуктивных и перинатальных нарушений — бесплодия, невынашивания беременности, фетоплацентарной недостаточности, преэклампсии и многих других [1]. До настоящего времени остается неясным, почему в одних случаях происходит спонтанная элиминация ВПЧ, а в других наблюдается длительная персистенция вируса и его реактивация.

Особенностью ВПЧ является то, что, находясь внутриэпителиально, он не распознается антигенпрезентирующими клетками. Интеграция и репликация вируса происходят в клетках, которые будут вскоре отторгнуты. В связи с этим при попадании в организм человека нет специфических признаков виремии, цитолиза и воспаления [2]. Одним из первых механизмов защиты репродуктивного тракта женщины является врожденный мукозальный иммунитет, который, в свою очередь, включает патогенетические механизмы против ВПЧ, усиливая в первую очередь выработку важных цитокинов — интерферонов (ИФН) [2–4].

Нами было выдвинуто предположение, что существенная роль в патогенезе инфекций и нарушений фертильности (синдрома потери плода) при вирусных процессах принадлежит дисфункции в системе ИФН, при этом все их 3 типа остаются малоизученными у пациенток в прегравидарном периоде. Поэтому нами принято решение определить ИФН локально, в цервикальной слизи, так как именно их присутствие отражает состояние мукозального иммунного ответа.

**Цель исследования:** провести сравнительный анализ интерферонового профиля мукозального иммунитета у пациенток с ПВИ в ассоциациях с герпетической и хламидийной инфекциями.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 149 пациенток в возрасте 25–44 лет (средний возраст  $27 \pm 2,7$  года). Пациентки были разделены на 4 группы в зависимости от наличия инфекций: I группа — с ПВИ (n=21), II группа — с ПВИ и герпесвирусной инфекцией (ГВИ) (n=47), III группа —

с ПВИ и хламидийной инфекцией (n=39) и IV группа — контрольная (30 практически здоровых женщин, сопоставимых по возрасту).

Комплексное клинично-лабораторное исследование проводили в амбулаторных условиях по единой программе, включающей клинично-функциональное, биохимическое и иммунологическое обследование с целью детализации патофизиологических механизмов ПВИ в урогенитальном тракте. Определение в цервикальной слизи уровня ИФН: ИФН- $\beta$ , ИФН- $\gamma$ , ИФН- $\lambda$ 1 (ИЛ-29), ИФН- $\lambda$ 3 (ИЛ-28B) — проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием специфических реактивов фирмы R&D Diagnostic Inc. (США).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы IBM SPSS® v.22. Внутри- и межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна — Уитни с поправкой Бонферрони. При ненормальном распределении и малом числе наблюдений показатели представляли в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q21; Q3). Для проверки взаимосвязи или независимости между величинами определяли коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При исследовании уровня ИФН I, II и III типов в цервикальной слизи были выявлены общие закономерности и ряд различий в группах (см. таблицу).

Уровень ИФН- $\beta$  в I и II группах находился в пределах референсных величин, в то время как в III группе его уровень был статистически значимо снижен как по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ), так и по сравнению с I ( $p = 0,022$ ) и II ( $p = 0,037$ ) группами.

Уровень ИФН- $\gamma$  был снижен в 2–4 раза у пациенток всех 3 групп по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Однако значения в группах изменялись в разной степени. Так, в I группе было зарегистрировано наиболее выраженное понижение в сравнении с II и III группами ( $p = 0,043$  и  $p = 0,032$  соответственно).

Уровень ИФН- $\lambda$ 1 не имел статистически значимой разницы между основными группами и в сравнении с группой контроля ( $p > 0,05$ ). В то же время уровень ИФН- $\lambda$ 3 был снижен в 2–3 раза во всех исследуемых группах по сравнению с референсными величинами ( $p < 0,01$ ). Межгрупповые различия также были статистически значимыми. Так, в группе с ассоциациями вирусных инфекций показатель был более низким в сравнении с I ( $p = 0,04$ ) и III ( $p = 0,026$ ) группами.

**Таблица.** Показатели компонентов системы ИФН в цервикальной слизи обследованных женщин**Table.** Interferon levels in the cervical mucus

Показатель / Parameters	I группа / Group 1	II группа / Group 2	III группа / Group 3	Группа контроля / Controls
ИФН-β, пг/мл IFN-β, pg/ml	37,6 (24,36; 52,7)	29,37 (19,34; 44,72)	20,87 (18,18; 23,45)	31,25 (17,8; 41,72)
ИФН-γ, пг/мл IFN-γ, pg/ml	1,2 (0,83; 1,5)	1,7 (0,96; 2,3)	2,14 (0,52; 2,94)	4,2 (1,8; 6,3)
ИФН-λ1 (ИЛ-29), пг/мл IFN-λ1 (IL-29), pg/ml	9,33 (4,09; 15,24)	8,96 (5,12; 11,51)	9,43 (7,34; 10,17)	7,87 (6,69; 9,55)
ИФН-λ3 (ИЛ-28В), пг/мл IFN-λ3 (IL-28B), pg/ml	4,80 (1,98; 8,25)	3,92 (2,01; 4,63)	5,87 (4,93; 6,13)	11,61 (10,05; 12,81)

Анализ полученных результатов показал, что у пациенток всех основных групп выявлен дефицит ИФН-γ и ИФН-λ3. Анализируя особенности в этих группах, можно констатировать, что при ПВИ ведущим нарушением был дефицит ИФН-γ. Во II группе, с ассоциациями вирусных инфекций, задокументирован максимально низкий уровень ИФН-λ3. В группе с ассоциацией вирусной и бактериальной инфекций выявлен дефицит продукции ИФН-β.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Система ИФН эволюционно представляет собой один из наиболее значимых механизмов контроля и клиренса вирусных возбудителей в организме человека, особенно на локальном уровне. Ввиду этого истощение данной защитной системы становится очевидным при развитии клинически значимого инфекционного процесса. Вызывает интерес тот факт, что вирусная эвазия способна подавлять как продукцию ИФН, так и их взаимодействие между собой и другими цитокинами путем модификации и ингибирования сигнальных путей, а также влияния на возможность процессинга антигенов [5, 6].

ИФН I типа не только обладают выраженным противовирусным действием, но и важны для правильной регуляции всей системы в период инфекционного процесса. Снижение концентрации ИФН-β в группе с хламидийной инфекцией может свидетельствовать о нарушении взаимодействия с мембранными рецепторами, что клинически может проявляться образованием фиброзной ткани [7]. В отличие от лейкоцитарного ИФН-α, ИФН-β образуется в стимулированных фибробластах, что предполагает наибольшее его снижение при ассоциации вирусной и бактериальной инфекций, это приводит к нарушению пролиферации фибробластов и дальнейшему формированию соединительной ткани в просвете маточной трубы, способствуя спаечному процессу и репродуктивным нарушениям в виде бесплодия [8]. Регуляторную функцию ИФН-β способен реализовывать через модуляцию TLR-зависимого иммунного ответа, запуская каскад противовирусных реакций. Это послужило формированию мнения, что изолированный дефицит данного звена интерфероновой системы не играет клинически значимой роли при инфекционном поражении [9]. Основываясь на результатах нашего исследования, можно сделать вывод, что, несмотря на большее изменение уровня ИФН-β в группе с ПВИ и хламидийной инфекцией, уровень ИФН-γ в данной группе изменялся в меньшей

степени, что, безусловно, требует дальнейшего изучения с позиции перекрестных взаимодействий ИФН.

ИФН II типа наиболее изучены с позиции иммунорегуляции, а не прямого противовирусного эффекта. Индукция синтеза ИФН-γ крайне зависима от активации ИФН-зависимых сигнальных путей (ИФН I типа), однако в то же время существует возможность нарушения и ИФН-γ-сигнальной активности, которая может приводить к рецидивирующему течению ГВИ при нормализации уровня ИФН-γ [10]. Подобная картина характерна и для пациенток с ПВИ при наличии определенной формы мутации в гене ИФН-γ: полиморфизм +874Т/А характеризуется большей восприимчивостью к ПВИ, чем +874А/А, однако именно у носителей АА-варианта уровень ИФН-γ был ниже [10]. Оценивая полученные нами результаты с позиции современных знаний о роли ИФН-γ, мы можем предположить, что его дефицит является характерным проявлением вирусной эвазии, однако существующих данных недостаточно, чтобы однозначно судить о влиянии степени дефицита на клиническую картину заболевания, это подводит нас к рассмотрению возможности рутинного генотипирования пациенток с вирусными инфекциями для решения вопроса об индивидуализации терапии.

ИФН III типа представляют в настоящее время особый интерес для исследователей вирусных заболеваний. Обладая всеми положительными сторонами ИФН I типа, они лишены ряда их негативных сторон, когда мы оцениваем их как потенциальные мишени или инструменты терапевтического взаимодействия. Учитывая меньшую эффекторную широту экспрессии рецепторов, активация ИФН-λ способна обеспечивать как противовирусную защиту на ранних стадиях инфекции, так и контроль реактивации вирусов [6, 11]. При ПВИ и ГВИ ИФН III типа имели разнонаправленные изменения: определено снижение уровня ИФН-λ3, в то время как уровень ИФН-λ1 оставался без изменений. Существует мнение о том, что инфицирование высокоонкогенными типами ВПЧ ассоциировано со сниженным уровнем ИФН-λ1, а сочетанная вирусная инфекция, вероятно, провоцирует интерферондефицит, таким образом, снижая противоопухолевую функцию данного ИФН [12, 13]. Уровень ИФН-λ3 демонстрирует картину, которую сложно оценить однозначно. Известно о возможности вирус-зависимой индукции экспрессии генов ИФН III типа, при этом ее уровень и скорость различаются при разной локализации вирусного поражения. Вероятно, подобные результаты ассоциированы с генетическим полиморфизмом, однако это требует дополнительного изучения [7, 14]. Дисбаланс ИФН в цервикальной слизи у женщин свидетельствует о на-

рушении противовирусной защиты еще на локальном уровне в результате процессов активного потребления и, вероятно, нарушения их продукции [15, 16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного нами исследования выявлено развитие разноуровневого интерферондефицита у всех пациенток как с моновариантной ПВИ, так и в сочетании с ГВИ или хламидийной инфекцией. Патогенетическое значение имеет не только выявленный дефицит преимущественно ИФН II и III типов, но и их дисрегуляция, которая является как проявлением стратегии иммунной эвазии возбудителей, так и, вероятно, генетической особенностью макроорганизма, повышающей восприимчивость к патогенам. Дальнейшее комплексное изучение уровня ИФН, их рецепторов и генов, а также функционирования ИФН-зависимых сигнальных путей является объективной необходимостью и обязательным шагом для разработки новых терапевтических и профилактических подходов у пациенток с вирусными и бактериальными инфекциями.

## Литература

1. Краснополский В.И., Зароченцева Н.В., Микаелян А.В. и др. Роль папилломавирусной инфекции в патологии беременности и исходе для новорожденного (современные представления). *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(2):30–36. DOI: 10.17116/rosakush201616230-36.
2. Андосова Л.Д., Контрорщикова К.Н., Качалина О.В. Роль факторов местного иммунитета в манифестации ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. *Медицинский альманах*. 2011;6:95–97. DOI: 10.12737/22636.
3. Видулов Г.Х., Вознесенский С.Л., Фролкин Д.И. ВПЧ- и герпесвирусные инфекции: эпидемиологические, патогенетические и клинико-иммунологические аспекты, принципы диагностики и терапии. *Акушерство, гинекология и репродуктология*. 2019;13(4):102–111. DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.102-111.
4. Ершов Ф.И., Неровлянский А.Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. *Вопросы вирусологии*. 2018;63(1):10–18. DOI: 10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18.
5. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю. и др. Интерферон- $\gamma$ : биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа. *Инфектология*. 2015;7(4):10–22.
6. Feng E., Balint E., Vahedi F. et al. Immunoregulatory functions of interferons during genital HSV-2. *Infection Front Immunol*. 2021;12:724618. DOI: 10.3389/fimmu.2021.724618.
7. Moghimi M., Tavakoli F., Doosti M. et al. Correlation between interleukin-28 gene polymorphism with interleukin-28 cytokine levels and viral genotypes among HCV patients in Yazd, Iran. *BMC Res Notes*. 2019;12(1): 46–51. DOI: 10.1186/s13104-019-4651-z.
8. Назарова Н.М., Некрасова М.Е., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Вагиниты и цервициты: выбор эффективного метода терапии (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2020;3:17–23. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-3-17-23.
9. Slade J.A., Hall J.V., Kintner J., Schoborg R.V. The type I interferon receptor is not required for protection in the Chlamydia muridarum and HSV-2 murine super-infection model. *Pathogens and Disease*. 2021;76(8):5–7. DOI: 10.1093/femspd/fty075.
10. Zhang Q., Song J., Yu J. et al. Polymorphism of IFN- $\gamma$  +874T/A associated with production of IFN- $\gamma$  affects human papillomavirus susceptibility in rural women from Luohe, Henan, China. *Onco Targets Therapy*. 2018;11:4339–4344.
11. Davidson S., Crotta S., McCabe T. et al. Pathogenic potential of interferon  $\alpha$  in acute influenza infection. *Nat Commun*. 2014;5:48–52. DOI: 10.1038/ncomms4864.
12. Fernandes J., De Medeiros Fernandes T., De Azevedo J. et al. Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis (Review). *Oncol Lett*. 2015;9(3):1015–1026. DOI: 10.3892/ol.2015.2884.
13. Stiff A. Investigations of Interferon-Lambda for the Treatment of Cancer. *J Innate Immunity*. 2015;7(3):243–250. DOI: 10.1159/000370113.
14. Yin Y., Herman W. Herpesviruses and the type III interferon system. *Virol Sin*. 2021;36(4):577–587. DOI: 10.1007/s12250-020-00330-2.
15. Кихтенко П.Н., Олейник Л.А., Макаров В.К. и др. Интерфероны лямбда — возможности терапевтического применения. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020;40(2):15–23. DOI: 10.15372/SSMJ20200202.
16. Саляев Р.К., Рекославская Н.И., Столбиков А.С. Индукция синтеза интерферона, CD4 и CD8 Т лимфоцитов в крови и селезенке мышей, перорально вакцинированных «ранним белком» ВПЧ16 Е2. *Доклады Академии наук*. 2019;488(3):333–337. DOI: 10.31857/S0869-56524883333-337.

## References

1. Krasnopol'skiy V.I., Zarochentseva N.V., Mikaelian A.V. et al. Role of papillomavirus infection in pregnancy pathology and outcome for the newborn: Current ideas. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;16(2):30–36 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201616230-36.
2. Andosova L.D., Kontorshchikova K.N., Kachalina O.V. The role of local immunity factors in the manifestation of HPV-associated cervical lesions. *Medical almanac*. 2011;6:95–97 (in Russ.). DOI: 10.12737/22636.
3. Vikulov G.H., Voznesensky S.L., Frolkin D.I. HPV and herpesvirus infections: epidemiological, pathogenetic and clinical-immunological aspects, principles of diagnosis and therapy. *Obstetrics, gynecology and reproductology*. 2019;13(4):102–111 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.102-111.
4. Ershov F.I., Nerovlyansky A.N. Theoretical and applied aspects of the interferon system: to the 60th anniversary of the discovery of interferons. *Voprosy Virusologii*. 2018;63(1):10–18 (in Russ.). DOI: 10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18.
5. Lutsky A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu. et al. Interferon- $\gamma$ : biological function and significance for the diagnosis of cellular immune response. *Infectology*. 2015;7(4):10–22 (in Russ.).
6. Feng E., Balint E., Vahedi F. et al. Immunoregulatory functions of interferons during genital HSV-2. *Infection Front Immunol*. 2021;12:724618. DOI: 10.3389/fimmu.2021.724618.
7. Moghimi M., Tavakoli F., Doosti M. et al. Correlation between interleukin-28 gene polymorphism with interleukin-28 cytokine levels and viral genotypes among HCV patients in Yazd, Iran. *BMC Res Notes*. 2019;12(1): 46–51. DOI: 10.1186/s13104-019-4651-z.
8. Nazarova N.M., Nekrasova M.E., Dovletkhanova E.R., Abakarova P.R. Vaginitis and cervicitis: the choice of an effective method of therapy (literature review). *Medical Council*. 2020;3:17–23 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-3-17-23.
9. Slade J.A., Hall J.V., Kintner J., Schoborg R.V. The type I interferon receptor is not required for protection in the Chlamydia muridarum and HSV-2 murine super-infection model. *Pathogens and Disease*. 2021;76(8):5–7. DOI: 10.1093/femspd/fty075.
10. Zhang Q., Song J., Yu J. et al. Polymorphism of IFN- $\gamma$  +874T/A associated with production of IFN- $\gamma$  affects human papillomavirus susceptibility in rural women from Luohe, Henan, China. *Onco Targets Therapy*. 2018;11:4339–4344.
11. Davidson S., Crotta S., McCabe T. et al. Pathogenic potential of interferon  $\alpha$  in acute influenza infection. *Nat Commun*. 2014;5:48–52. DOI: 10.1038/ncomms4864.
12. Fernandes J., De Medeiros Fernandes T., De Azevedo J. et al. Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis (Review). *Oncol Lett*. 2015;9(3):1015–1026. DOI: 10.3892/ol.2015.2884.
13. Stiff A. Investigations of Interferon-Lambda for the Treatment of Cancer. *J Innate Immunity*. 2015;7(3):243–250. DOI: 10.1159/000370113.
14. Yin Y., Herman W. Herpesviruses and the type III interferon system. *Virol Sin*. 2021;36(4):577–587. DOI: 10.1007/s12250-020-00330-2.
15. Kikhtenko P.N., Oleinik L.A., Makarov V.K. et al. Lambda interferons — possibilities of therapeutic use. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;40(2):15–23 (in Russ.). DOI: 10.15372/SSMJ20200202.
16. Salyaev R.K., Rekoslavskaya N.I., Stolbikov A.S. Induction of interferon synthesis, CD4 and CD8 T lymphocytes in the blood and spleen of mice orally vaccinated with "early protein" HPV16 E2. *Reports Academy of Sciences*. 2019;488(3):333–337 (in Russ.). DOI: 10.31857/S0869-56524883333-337.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Маркелова Елена Владимировна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России; 690002, Россия, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2; ORCID iD 0000-0001-5846-851X.

**Тулупова Марина Сергеевна** — к.м.н., главный врач ООО «Парацельс»; 690005, Россия, г. Владивосток, ул. Новоивановская, д. 4А; ORCID iD 0000-0003-1017-6299.

**Невежкина Татьяна Андреевна** — ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России; 690002, Россия, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2; ORCID iD 0000-0002-9165-3511.

**Матюшкина Людмила Семеновна** — к.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России; 690002, Россия, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2; ORCID iD 0000-0002-5404-4215.

**Черникова Мария Анатольевна** — аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России; 690002, Россия, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2; заведующая отделением лабораторной диагностики ООО «Асклепий»; 690033, Россия, г. Владивосток, ул. Гамарника, д. 3-Б; ORCID iD 0000-0002-6556-7118.

**Кныш Сергей Васильевич** — к.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России; 690002, Россия, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2; ORCID iD 0000-0003-4571-1749.

**Контактная информация:** Невежкина Татьяна Андреевна, e-mail: [www.tanya.ru9292@mail.ru](mailto:www.tanya.ru9292@mail.ru).

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 01.02.2022.

**Поступила после рецензирования** 25.02.2022.

**Принята в печать** 24.03.2022.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Elena V. Markelova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov av., Vladivostok, 690002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5846-851X.

**Marina S. Tulupova** — C. Sc. (Med.), Head Doctor, JSC "Paratsels"; 4A, Novoivanovskaya str., Vladivostok, 690005, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1017-6299.

**Tatyana A. Nevezhkina** — assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, assistant of the Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov av., Vladivostok, 690002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9165-3511.

**Lyudmila S. Matyushkina** — C. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov av., Vladivostok, 690002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5404-4215.

**Maria A. Chernikova** — postgraduate student of the Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov av., Vladivostok, 690002, Russian Federation; Head of the Department of Lab Diagnostics, JSC "Asklepiy", 3B, Gamarnik str., Vladivostok, 690033, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6556-7118.

**Sergey V. Knysh** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov av., Vladivostok, 690002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4571-1749.

**Contact information:** Tatyana A. Nevezhkina, e-mail: [www.tanya.ru9292@mail.ru](mailto:www.tanya.ru9292@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** 01.02.2022.

**Revised** 25.02.2022.

**Accepted** 24.03.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-72-78

## Ведение пациентов с атопическим дерматитом в рутинной клинической практике

Н.С. Татаурщикова<sup>1</sup>, О.И. Летяева<sup>1,2</sup>, А.С. Русанова<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценка эффективности и безопасности крема Адмера в качестве дерматокосметического уходового средства у пациентов с атопическим дерматитом.

**Материал и методы:** в исследование включено 32 пациента в возрасте от 3 до 27 лет (средний возраст составил 14,6±2,4 года), страдающих атопическим дерматитом легкой и средней степени тяжести. Исследование было открытым проспективным наблюдательным. Срок наблюдения — 1 мес. Все пациенты наблюдались амбулаторно. Тяжесть заболевания устанавливалась на основании величины индекса SCORAD. Для объективной оценки состояния пациентов использован индекс SCORAD, для оценки ксероза — 10-балльная визуально-аналоговая шкала (ВАШ). Уменьшение индекса SCORAD на ≥25% расценивалось как значимый эффект. Крем Адмера наносили не менее одного раза в день. Для оценки полученных результатов пациенты приглашались на визиты (скрининг, визит 1 — день 1; визит 2 — день 14±1; визит 3 — день 28±2). Пациенты оценивали удовлетворенность терапией по 5-балльной шкале Ликерта. Оценка 5 баллов свидетельствовала о высокой удовлетворенности.

**Результаты исследования:** среднее значение индекса SCORAD на визите 1 равнялось 28,4±7,1 балла, через 28 дней снизилось до 18,2±9,2 балла, что статистически значимо по сравнению с визитом 1 (p<0,001). На скрининге средняя оценка по ВАШ составила 5,0±1,0 балла, через 14 дней лечения — 3,5±1,1, через 28 дней — 2,8±1,4 балла (p<0,001). Средний балл по шкале Ликерта у пациентов с легким течением атопического дерматита составил 4,5±0,3, у пациентов со среднетяжелым течением — 3,7±0,1. Из 32 пациентов, принимавших участие в исследовании, оценку «отлично» поставили 65,6% (21) пациентов, «хорошо» — 31,2% (10), «удовлетворительно» — 3,1% (1 пациент). Нежелательных явлений не зарегистрировано.

**Заключение:** крем Адмера демонстрирует высокий профиль безопасности, приятен в использовании и может быть рекомендован для длительного применения у пациентов с атопическим дерматитом.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** атопический дерматит, ксероз, филаггрин, филагринол, эмолиент, уходовое средство.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Татаурщикова Н.С., Летяева О.И., Русанова А.С. Ведение пациентов с атопическим дерматитом в рутинной клинической практике. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(2):72–78. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-72-78.

## Management of atopic dermatitis in routine clinical practice

N.S. Tataurshchikova<sup>1</sup>, O.I. Letyaeva<sup>1,2</sup>, A.S. Rusanova<sup>1</sup><sup>1</sup>Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim:** to assess the efficacy and safety of Admera cream, a cosmetic skin solution for atopic dermatitis (AD).

**Patients and Methods:** this open-label, prospective, observational study enrolled 32 patients aged 3–27 (mean age 14.6±2.4 years) with mild-to-moderate AD. Patients were followed up in the outpatient settings over 1 month. Disease severity was evaluated based on the SCORAD index. Xerosis severity was assessed using a visual analogue scale (VAS). A ≥25% reduction of SCORAD index was considered a significant effect. Admera cream was applied at least once daily. Patients were examined at baseline (screening), on days 1 (visit 1), 14±1 (visit 2), and 28±2 (visit 3). Treatment satisfaction was self-assessed using the 5-point Likert scale. A score of 5 illustrates high treatment satisfaction.

**Results:** the mean SCORAD index was 28.4±7.1 at visit 1 and significantly decreased to 18.2±9.2 after 28 days (p<0.001). The mean VAS score was 5.0±1.0 at baseline, 3.5±1.1 after 14 days, and 2.8±1.4 after 28 days (p<0.001). The mean Likert score was 4.5±0.3 in mild AD and 3.7±0.1 in moderate AD. Among 32 participants, 21 patients (65.6%) rated treatment as "excellent," 10 patients (31.2%) as "good," and 1 patient (3.1%) as "satisfactory." No adverse events were reported.

**Conclusion:** Admera cream is characterized by an excellent safety profile and comfort use. This medication is recommended for long-term treatment of AD.

**KEYWORDS:** atopic dermatitis, xerosis, filaggrin, filagrinol, emollient, care product.

**FOR CITATION:** Tataurshchikova N.S., Letyaeva O.I., Rusanova A.S. Management of atopic dermatitis in routine clinical practice. *Russian Medical Inquiry.* 2022;6(2):72–78 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-72-78.

### ВВЕДЕНИЕ

Проблема терапии атопического дерматита выходит далеко за рамки компетенций врачей одной специальности. Лечение пациентов с атопическим дерматитом

занимаются дерматовенерологи, педиатры, аллергологи-иммунологи [1].

Атопический дерматит — хроническое воспалительное заболевание, развивающееся у лиц с генетической

предрасположенностью к атопии, имеющее рецидивирующее течение с возрастными особенностями клинических проявлений и характеризующееся экссудативными или лихеноидными высыпаниями, повышением уровня сывороточного IgE и гиперчувствительностью к специфическим (аллергенным) и неспецифическим раздражителям [1, 2]. В основе этого дерматоза лежат иммунное воспаление и нарушение структуры и функции эпидермального барьера [3, 4]. Причинами дисфункции кожного барьера являются усиление пролиферации и нарушение дифференцировки эпидермиса, изменения в белках рогового конверта — инволюкрине, лорикрине и филаггине, а также изменения в составе липидов. Одним из ведущих генетических факторов, обуславливающих развитие синдрома атопии, выступают именно мутации гена белка филаггрина [3, 5]. В общей популяции носителями одного или двух аллельных генов филаггрина являются около 10% населения, в то время как среди больных атопическим дерматитом — 42–79%, более 50% детей с умеренным и тяжелым течением атопического дерматита имеют мутации гена филаггрина [6–8].

В норме филаггрин регулирует процесс кератинизации в клетках эпидермиса, он необходим для структурной целостности цитоскелета клеток и формирования богатых белком постклеточных структур. В случае нормально протекающего процесса, на границе зернистого и рогового слоев, профилаггрин под влиянием ферментов преобразуется в филаггрин, в результате дальнейших биохимических преобразований филаггрин деградирует с образованием свободных аминокислот, таких как уроганиновая, пирролидонкарбоновая и др. [5]. Именно эти аминокислоты участвуют в образовании натурального увлажняющего фактора, что обеспечивает гидратацию кожи, поддержание кислого значения pH эпидермиса, критично необходимого для нормального функционирования кожи, поскольку именно кислая среда рогового слоя предотвращает развитие индуцированного гаптенем атопического дерматита, предотвращает эпидермальную гиперплазию тканей, уменьшает эозинофилию и нормализует структуру эпидермиса [9].

При атопическом дерматите происходит снижение уровня филаггрина в эпидермисе, что обуславливает ряд значительных изменений, к которым относятся формирование межклеточных щелей между кератиноцитами, повышение значения pH эпидермиса, персистирующее воспаление [9].

Дефект межклеточного матрикса приводит к значительной потере влаги, что клинически проявляется ксерозом разной степени выраженности. Важным фактором формирования ксероза кожи, помимо генетической предрасположенности, является нерациональный уход за кожей. Риск развития атопического дерматита у детей в возрасте 3 мес. и старше, проживающих в районах с жесткой водой, увеличился на 87% по сравнению с детьми, проживающими в районах с мягкой водой [7]. Ксероз является не только эстетической проблемой. У пациента с синдромом сухой кожи имеется тенденция к повышению уровня pH, что приводит к повышению активности сериновых протеаз, калликреина 5, калликреина 7 и калликреина 14, которые ответственны за отшелушивание корнеоцитов и формирование зуда [9, 10].

Ключевым признаком атопического дерматита является длительно персистирующее воспаление, и даже при клини-

ческой регрессии патологического процесса сохраняются иммунологические и структурные аномалии, которые могут способствовать повторному возникновению воспаления на тех же участках [11]. Постоянное, даже субклиническое воспаление приводит к повышению локальной температуры, что, с одной стороны, дополнительно увеличивает потерю влаги, с другой — приводит к активации условно-патогенной микрофлоры [11–13].

В норме основными представителями микробиоты кожи являются коагулазонегативные стафилококки, включая *Staphylococcus epidermidis* и *S. hominis*, которые принимают участие в физиологических процессах в здоровой коже, обладают антиоксидантными свойствами, выделяя глицерин и некоторые органические кислоты, влияющие на нормальную увлажненность кожи [13, 14].

*S. epidermidis* индуцирует продукцию штаммоспецифических, высокоэффективных, избирательно убивающих *S. aureus* антимикробных пептидов (Antimicrobial peptides, AMPs), синергирующих с человеческим AMPs. Установлена также супрессивная активность *S. epidermidis* в отношении воспалительной реакции во время заживления ран и стимуляции дифференцировки Th-лимфоцитов. При дефекте снижения уровня интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-3 $\beta$  и ИЛ-17 отмечается снижение активности локальной воспалительной реакции и стафилококк-индуцированного воспаления [14–16].

Следует заметить, что не только факторы врожденного и адаптивного иммунитета способны контролировать активность *S. aureus*, таким свойством обладает и филаггрин. Этот процесс реализуется через создание оптимальных условий для существования нормобиоты [10].

Атопический дерматит имеет сложный патогенез, где прослеживается четкая взаимосвязь различных факторов, формирующих порочный круг, что требует постоянного контроля над заболеванием. В основе всех действующих рекомендаций по терапии атопического дерматита, независимо от степени тяжести и характера течения, лежит использование эмолентов. Их активное применение позволяет восстановить водно-липидную мантию кожи, снизить активность воспаления, создать условия для полноценного функционирования нормальной микробиоты [10, 16].

Одним из средств, которые могут применяться для увлажнения кожи у пациентов с атопическим дерматитом, является крем Адмера — инновационный эмомент с филаггинолом 5%, модулятором синтеза собственного белка филаггрина. Входящие в состав крема керамид РС 104, ниацинамид, 18-бета-глицирретиновая кислота, глицерол, натуральные масла (ши, манго, какао, алоэ) оказывают дополнительные эффекты, интенсивно увлажняя, восстанавливая эпидермальную барьер, а также оказывая мягкий противовоспалительный эффект. Механизм действия филаггинола направлен на ферменты АТФ-азы, участвующие в дефосфорилировании профилаггрина, что стимулирует образование филаггрина. Филаггинол увеличивает концентрацию в кератиноцитах зернистого слоя гликопротеина, богатого гистидином. Этот белок взаимодействует с филаментами кератогиалиновых гранул, формируя плотно упакованные микрофибриллы, что благотворно влияет на состояние кожи и обеспечивает увлажнение ее поверхности. Ниацинамид повышает уровень керамидов, активируя их ферменты, в частности сфинголипидов серин-пальмитоил-трансферазы, 18-бета-глицирретиновая

кислота обладает противовоспалительным, противовирусными свойствами, что способствует снижению активности воспаления [17, 18].

Такие известные в дерматологии ингредиенты, как масла, манго, какао и алоэ, являются природными соединениями и препятствуют потере влаги, обладают смягчающим свойством [17]. Крем не содержит парабенов, красителей, минеральных масел и спирта, вызывающих раздражение кожи, прошел дерматологический контроль и одобрен к применению для чувствительной кожи с первых дней жизни. Производится по стандартам Надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice) [19].

**Цель исследования:** оценка эффективности и безопасности крема Адмера в качестве дерматокосметического уходового средства у пациентов с атопическим дерматитом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 32 пациента в возрасте от 3 до 27 лет, страдающих атопическим дерматитом легкой и средней степени тяжести. Исследование было открытым проспективным наблюдательным. Пациенты или их законные представители подписывали информированное согласие на участие в клиническом исследовании. Срок наблюдения — 1 мес. Все пациенты наблюдались амбулаторно.

Диагноз «атопический дерматит» выставлен в соответствии с критериями J.M. Hanifin и G. Rajka (1980 г.). Тяжесть заболевания устанавливалась на основании величин индекса SCORAD (легкая степень — менее 25 баллов, средняя степень — от 25 до 50 баллов, тяжелая — более 50 баллов).

*Критерии включения в исследование:*

- стадия атопического дерматита: стадия выраженных клинических проявлений (период обострения) без мокнутия и присоединения вторичной инфекции или стадия неполной ремиссии (заболевание контролируется, но имеются небольшие очаги поражения в виде инфильтрации, лихенизации, сухости кожи);
- распространенность кожного процесса: ограниченно-локализованный процесс;
- клинико-морфологические формы атопического дерматита: экссудативная, или эритематозно-сквамозная, или эритематозно-сквамозная с лихенификацией, или лихеноидная;
- наличие клинических проявлений атопического дерматита, требующих применения увлажняющих средств.

*Критерии исключения:*

- тяжелая форма атопического дерматита;
- необходимость использовать системные препараты;
- наличие или обострение очагов хронической инфекции;
- невозможность исполнять рекомендации врача.

Для объективной оценки состояния пациентов использован индекс SCORAD, для оценки ксероза — 10-балльная визуально-аналоговая шкала (ВАШ). Уменьшение индекса SCORAD на  $\geq 25\%$  расценивалось как значимый эффект.

Согласно протоколу клинического исследования крем Адмера наносили не менее одного раза в день тонким слоем на чистую и сухую кожу — как непосредственно на высыпания, так и на здоровую кожу — в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Пациентам также было рекомендовано ограничить контакт с водой до 5–7 мин.

Одна пациентка применяла коротким курсом мазь, содержащую комбинацию бетаметазона, клотримазола и гентамицина, исследуемый эмомент применяли после стихания симптомов. Протоколом исследования разрешалось использовать топические глюкокортикостероиды, но это требовалось лишь пациентам со среднетяжелым атопическим дерматитом. Системной терапии пациенты не получали.

Для оценки полученных результатов пациенты приглашались на визиты (скрининг, визит 1 — день 1; визит 2 — день  $14 \pm 1$ ; визит 3 — день  $28 \pm 2$ ).

Пациенты оценивали удовлетворенность терапией по 5-балльной шкале Ликерта. Оценка 5 баллов свидетельствовала о высокой удовлетворенности.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка программирования для статистической обработки данных R (версии 3.6.0). Проверка на соответствие нормальному закону распределения проводилась с использованием критерия Шапиро — Уилка. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения. Для оценки динамики количественных данных сравнение значений с исходным уровнем проводилось с помощью параметрического t-критерия Стьюдента для зависимых выборок, когда данные на каждом визите соответствовали нормальному закону распределения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование включено 20 (62,5%) женщин и 12 (37,5%) мужчин. Средний возраст составил  $14,6 \pm 2,4$  года. У 25 (78,1%) пациентов был установлен атопический дерматит легкой степени тяжести, у 7 (21,9%) — средней степени тяжести. Средняя продолжительность заболевания составила  $6,4 \pm 2,4$  года. У 8 (25%) человек в анамнезе отмечался поллиноз, у 9 (28,1%) — пищевая аллергия. На момент проведения исследования пациенты имели только поражение кожи, соответствующее диагнозу «атопический дерматит». Для контроля приверженности терапии пациенты заполняли дневник.

Индекс SCORAD среди пациентов с легкой степенью тяжести атопического дерматита составил  $\geq 20$  баллов, среди пациентов со средней степенью тяжести —  $\geq 27$  баллов. Среднее арифметическое суммарного балла индекса SCORAD на первом визите равнялось  $28,4 \pm 7,1$  балла.

Через 14 дней терапии среднее значение индекса SCORAD составляло  $22,1 \pm 10,4$  балла, через 28 дней —  $18,2 \pm 9,2$  балла, что статистически значимо по сравнению с показателем на визите 1 ( $p < 0,001$ ).

Очень важно было оценить выраженность ксероза у пациентов с атопическим дерматитом по 10-балльной ВАШ. На скрининге средний балл по ВАШ составил  $5,0 \pm 1,0$ . Дальнейшее наблюдение показало, что ведение пациентов с использованием крема Адмера способствует снижению данного показателя. Через 14 дней лечения средний балл по ВАШ составлял  $3,5 \pm 1,1$ , через 28 дней —  $2,8 \pm 1,4$  ( $p < 0,001$ ).

Следует отметить, что многие пациенты имеют низкую приверженность использованию эмоментов в терапии атопического дерматита, что отчасти связано с их органолептическими свойствами (присутствие запаха, плохое впитывание, «щиплет», «нужно постоянно наносить»).

Средний балл удовлетворенности кремом по шкале Ликерта у пациентов с легким течением атопического дерма-



тата составил  $4,5 \pm 0,3$ , у пациентов со среднетяжелым течением —  $3,7 \pm 0,1$ . Из 32 пациентов, принимавших участие в исследовании, оценку «отлично» поставили 65,6% (21) пациентов, «хорошо» — 31,2% (10), «удовлетворительно» — 3,1% (1 пациент).

Большинству пациентов понравился крем Адмера: отсутствие запаха, быстрая впитываемость, возможность использовать на любом участке кожного покрова, отсутствие ограничений по возрасту — благодаря этим свойствам значительно повышалась комплаентность.

В нашем исследовании мы не ограничивали кратность нанесения крема Адмера. Для всех пациентов с легким течением атопического дерматита было достаточно одного нанесения в день, при среднетяжелом течении заболевания требовалась бóльшая частота применения, пятеро использовали крем дважды в день, двум пациентам требовалось применение крема до 4 раз.

Необходимость использования средств базового ухода за кожей пациента с атопическим дерматитом основана на современном представлении о патогенезе заболевания и данных клинического опыта. Эмоленты назначаются всем пациентам вне зависимости от тяжести, распространенности, остроты кожного процесса, наличия или отсутствия осложнений [1]. Проведенное исследование подтверждает данный постулат. Мы увидели достоверное улучшение состояния кожи, уменьшение зуда при использовании крема Адмера в качестве средства базового ухода при атопическом дерматите легкой и средней степени тяжести. В процессе наблюдения мы не зафиксировали нежелательных явлений. Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности крема Адмера, что позволяет рекомендовать его в качестве средства базовой терапии пациентам с атопическим дерматитом.

Атопический дерматит является хроническим дерматозом и требует постоянного контроля. Нужна достаточно упорная разъяснительная работа и подбор средств, оптимально подходящих конкретному пациенту. Только такая тактика обеспечит успех лечения.

Представляем собственные клинические наблюдения пациентов с атопическим дерматитом.

### Клиническое наблюдение № 1

Пациентка, 13 лет, предъявляла жалобы на постоянный зуд кожи, раздражение, нарушение сна. В течение последних 10 дней на коже появились корки «от расчесов». Больна с возраста 6 мес., обострения 2–3 раза в год, преимущественно в холодное время. Периодически использует «гормональную мазь». Эффект от терапии длится не более 2 нед.

В анамнезе детские инфекции, хронический тонзиллит, в возрасте 3 лет — аденоидит. Менструации с 12 лет, регулярные, безболезненные, менструальный цикл 28 дней. В семейном анамнезе у матери экзема кистей.

Результаты осмотра: кожные покровы сухие, на туловище и конечностях многочисленные эритематозно-сквамозные высыпания с нечеткими неправильными границами, размером до 1,0–1,5 см, тонкие гнойно-геморрагические корочки, смазанные фуорцином (рис.1). Многочисленные линейные эксфолиации. В уголках рта ангулярный хейлит. В периорбитальной области умеренно выраженная гиперпигментация, на нижнем веке складка (симптом Денни — Моргана). Дермографизм розовый.



Рис. 1. Визит 1, до лечения

Fig. 1. Visit 1, before treatment

Диагноз: Атопический дерматит, эритематозно-сквамозная форма, обострение. Вторичное инфицирование.

Принимая во внимание клинико-anamnestические данные, рекомендовано: ограничить контакт с водой, наружно применять мазь с бетаметазоном, клотримазолом и гентамицином дважды в день 10–14 дней), эмолент Адмера 1 р/день.

На контрольном визите через 14 дней отмечено значительное уменьшение зуда, улучшение сна. При объективном осмотре: кожные покровы розовой окраски, тургор и влажность в пределах нормы. На туловище пятна поствоспалительной гиперпигментации, единичные геморрагические корочки. Дермографизм розовый (рис. 2).

Даны рекомендации по уходу за кожей, назначен эмолент Адмера для постоянного использования. На визите 3 пациентка жалоб не предъявляет.

Объективно: кожные покровы обычной окраски и влажности, дермографизм розовый (рис. 3). В периорбитальной зоне — складки Денни — Моргана.

### Клиническое наблюдение № 2

Пациентка, 10 лет, предъявляет жалобы на постоянный зуд и сухость кожи, что мешает заниматься в школе и в бассейне.

Больна с 1 года, в младенческом возрасте была пищевая аллергия, часто «обсыпало» кожу. Из перенесенных инфекций: ротавирусная в 5 лет, ОРВИ 2–3 раза в год. Отказ от плановой вакцинации. На диспансерном учете не состоит. Средства ухода за кожей используются периодически, так как многие вызывают раздражение и зуд. Мать категорически настроена против применения гормональных препаратов.

Семейный анамнез: у бабушки бронхиальная астма, у отца поллиноз.



**Рис. 2.** Визит 2. Динамика на фоне применения мази с бетаметазоном, клотримазолом и гентамицином и крема Адмера

**Fig. 2.** Visit 2, dynamics of changes when using a cream containing betamethasone, clotrimazole, and gentamicin vs. Admera emollient

Кожные покровы сухие, многочисленные эритематозные очаги неправильной формы, с размытыми границами на туловище, конечностях (рис. 4). Отмечаются линейные эксфолиации. Складки Денни — Моргана, «отполированные» ногти. Дермографизм розовый.

Диагноз: Атопический дерматит, детский период, эритематозно-сквамозная форма, обострение.

Лечение: учитывая клинико-анамнестические данные, отсутствие приверженности терапии (негативный настрой против топических глюкокортикостероидов), рекомендовано использование эмоленга Адмера.

На контрольном визите через 2 нед. жалобы на незначительный зуд кожи после посещения бассейна. При этом отмечено значительное улучшение состояния кожи (см. рис. 4).

Объективно: кожные покровы обычной окраски и тургора, в области крупных суставов незначительная сухость кожи. Дермографизм розовый.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффект крема Адмера во многом определяется наличием в его составе 5% филагрина, модулятора синтеза собственного белка филаггрина, обеспечивающего прочность эпидермиса, нормализующего pH, участвующего в формировании натурального увлажняющего фактора. Возможность воздействия на основные патогенетические механизмы атопического дерматита способствует уменьшению выраженности клинических симптомов и улучшению качества жизни пациентов. Крем Адмера демонстрирует высокий профиль безопасности, приятен в использовании и может быть рекомендован для длительного применения у пациентов с атопическим дерматитом.



**Рис. 3.** Визит 3. Динамика на фоне применения эмоленга Адмера в монорежиме

**Fig. 3.** Visit 3, dynamics of changes when using Admera emollient as monotherapy



**Рис. 4.** До и после применения эмоленга Адмера

**Fig. 4.** Before and after the application of Admera emollient

## Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «Др. Реддис Лабораторис» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

## Acknowledgments

The technical edition is supported by JSC "Dr. Reddy's Laboratories".

## Литература

1. Федеральные клинические рекомендации. Атопический дерматит. (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2) (дата обращения: 27.03.2022).
2. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(5):657–682. DOI: 10.1111/jdv.14891.

3. Hongwei H., Roan F., Ziegler F. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunol Rev.* 2017;278(1):116–130. DOI: 10.1111/imr.12546.
4. Czarnewicki T., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1723–1734. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.004.
5. Čepelak I., Dodig S., Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochem Med (Zagreb).* 2019;29(2):020501. DOI: 10.11613/BM.2019.020501.
6. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 1:8–16. DOI: 10.1159/000370220.
7. Perkin M.R., Craven J., Logan K. et al. Association between domestic water hardness, chlorine, and atopic dermatitis risk in early life: A population-based cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):509–516. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.031.
8. Khan V.V., Tataurschikova N.S., Nurpeissov T.T. The Prevalence of Atopic Dermatitis Among Children and Adults in Kazakhstan. In: Vasenev V., Dovletyarova E., Valentini R. et al., eds. *Advanced Technologies for Sustainable Development of Urban Green Infrastructure: Proceedings of Smart and Sustainable Cities 2020.* 2021:194–201. DOI: 10.1007/978-3-030-75285-9\_18.
9. Ali S., Yosipovitch G. Skin pH: From Basic Science to Basic Skin Care. *Acta Derm Venerol.* 2013;93(3):26–27. DOI: 10.2340/00015555-1531.
10. Заславский Д.В., Барина А.Н. Микробиом кожи при atopическом дерматите и особенности различных средств базисного ухода за кожей. *Медицинский совет.* 2018;2:170–176. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-2-170-176.
11. Калюжин О.В. Персистирующее субклиническое воспаление в коже как фактор риска обострений atopического дерматита: от патофизиологии к лечению. *Российский Аллергологический Журнал.* 2017;14(4–5):108–119. DOI: 10.36691/RJA302.
12. Ellis S.R., Nguyen M., Vaughn A.R. et al. The Skin and Gut Microbiome and Its Role in Common Dermatologic Conditions. *Microorganisms.* 2019;7(11):550. DOI: 10.3390/microorganisms7110550.
13. Nakagawa S., Matsumoto M., Katayama Y. et al. Staphylococcus aureus Virulent PSMα Peptides Induce Keratinocyte Alarmin Release to Orchestrate IL-17-Dependent Skin Inflammation. *Cell Host Microbe.* 2017;22(5):667–677. DOI: 10.1016/j.chom.2017.10.008.
14. Baviera G., Leoni M.C., Capra L. et al. Microbiota in healthy skin and in atopic eczema. *Biomed Res Int.* 2014;2014:436921. DOI: 10.1155/2014/436921.
15. Gonzalez T., Biagini Myers J.M., Herr A.B. et al. Staphylococcal Biofilms in Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(12):81. DOI: 10.1007/s11882-017-0750-x.
16. Nodake Y., Matsumoto S., Miura R. et al. Pilot study on novel skin care method by augmentation with Staphylococcus epidermidis, an autologous skin microbe. A blinded randomized clinical trial. *J Dermatol Sci.* 2015;79(2):119–126. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2015.05.001.
17. Заславский Д.В., Соболев А.В., Скрек С.В. и др. Нормализация эпидермального барьера как способ патогенетической терапии atopического дерматита у детей. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2021;97(5):52–65. DOI: 10.25208/vdv1255.
18. Chromy A. Multispectral 3D Surface Scanning System RoScan and its Application in Inflammation Monitoring and Quantification. Conference Paper. 5th International Conference on Bioimaging. 2018. DOI: 10.5220/0006557601060113.
19. Лист-вкладыш Admera cream. Крем для ухода за сухой и чувствительной кожей тела для детей 0+ и взрослых. (Электронный ресурс.) URL: <https://admera.ru/media/docs/instruction.pdf> (дата обращения: 22.01.2022).
4. Czarnewicki T., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1723–1734. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.004.
5. Čepelak I., Dodig S., Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochem Med (Zagreb).* 2019;29(2):020501. DOI: 10.11613/BM.2019.020501.
6. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 1:8–16. DOI: 10.1159/000370220.
7. Perkin M.R., Craven J., Logan K. et al. Association between domestic water hardness, chlorine, and atopic dermatitis risk in early life: A population-based cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):509–516. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.031.
8. Khan V.V., Tataurschikova N.S., Nurpeissov T.T. The Prevalence of Atopic Dermatitis Among Children and Adults in Kazakhstan. In: Vasenev V., Dovletyarova E., Valentini R. et al., eds. *Advanced Technologies for Sustainable Development of Urban Green Infrastructure: Proceedings of Smart and Sustainable Cities 2020.* 2021:194–201. DOI: 10.1007/978-3-030-75285-9\_18.
9. Ali S., Yosipovitch G. Skin pH: From Basic Science to Basic Skin Care. *Acta Derm Venerol.* 2013;93(3):26–27. DOI: 10.2340/00015555-1531.
10. Zaslavsky D.V., Barinova A.N. Cutis microbiome in patients with atopic dermatitis, and features of the various basic care products. *Medical council.* 2018;2:170–176 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-2-170-176.
11. Kalyuzhin O.V. Persistent subclinical inflammation in the skin as a risk factor for relapse in atopic dermatitis: from pathophysiology to treatment. *Russian Journal of Allergy.* 2017;14(4–5):108–119 (in Russ.). DOI: 10.36691/RJA302.
12. Ellis S.R., Nguyen M., Vaughn A.R. et al. The Skin and Gut Microbiome and Its Role in Common Dermatologic Conditions. *Microorganisms.* 2019;7(11):550. DOI: 10.3390/microorganisms7110550.
13. Nakagawa S., Matsumoto M., Katayama Y. et al. Staphylococcus aureus Virulent PSMα Peptides Induce Keratinocyte Alarmin Release to Orchestrate IL-17-Dependent Skin Inflammation. *Cell Host Microbe.* 2017;22(5):667–677. DOI: 10.1016/j.chom.2017.10.008.
14. Baviera G., Leoni M.C., Capra L. et al. Microbiota in healthy skin and in atopic eczema. *Biomed Res Int.* 2014;2014:436921. DOI: 10.1155/2014/436921.
15. Gonzalez T., Biagini Myers J.M., Herr A.B. et al. Staphylococcal Biofilms in Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(12):81. DOI: 10.1007/s11882-017-0750-x.
16. Nodake Y., Matsumoto S., Miura R. et al. Pilot study on novel skin care method by augmentation with Staphylococcus epidermidis, an autologous skin microbe. A blinded randomized clinical trial. *J Dermatol Sci.* 2015;79(2):119–126. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2015.05.001.
17. Zaslavskiy D.V., Sobolev A.V., Skrek S.V. et al. Normalization of the epidermal barrier as a method of pathogenetic therapy of atopic dermatitis in children. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2021;97(5):52–65 (in Russ.). DOI: 10.25208/vdv1255.
18. Chromy A. Multispectral 3D Surface Scanning System RoScan and its Application in Inflammation Monitoring and Quantification. Conference Paper. 5th International Conference on Bioimaging. 2018. DOI: 10.5220/0006557601060113.
19. Admera cream leaflet. Cream for the care of dry and sensitive body skin for children 0+ and adults. (Electronic resource.) URL: <https://admera.ru/media/docs/instruction.pdf> (access date: 22.01.2022) (in Russ.).

## References

1. Federal clinical guidelines. Atopic dermatitis. (Electronic resource.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2) (access date: 03.27.2022) (in Russ.).
2. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657–682. DOI: 10.1111/jdv.14891.
3. Hongwei H., Roan F., Ziegler F. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunol Rev.* 2017;278(1):116–130. DOI: 10.1111/imr.12546.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Татаурщикова Наталья Станиславовна** — д.м.н., заведующая кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0002-3486-8188.

**Летяева Ольга Ивановна** — д.м.н., доцент, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; 117198,

Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64; ORCID iD 0000-0002-9085-6229.

**Русанова Анна Сергеевна** — специалист по учебно-методической работе кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0001-6574-1406.

**Контактная информация:** Лetyаева Ольга Ивановна, e-mail: olga-letyaeva@yandex.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 01.02.2022.

**Поступила после рецензирования** 25.02.2022.

**Принята в печать** 24.03.2022.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Natalya S. Tataurshchikova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Immunology, Allergy, and Adaptation of the Faculty of Continuous Medical Education of the Medical Institute of the Russian University of Peoples'

Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3486-8188.

**Olga I. Letyaeva** — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Clinical Immunology, Allergy, and Adaptation of the Faculty of Continuous Medical Education of the Medical Institute of the Russian University of Peoples' Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; professor of the Department of Dermatovenerology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9085-6229.

**Anna S. Rusanova** — specialist on educational and methodical work of the Department of Clinical Immunology, Allergy, and Adaptation of the Faculty of Continuous Medical Education of the Medical Institute of the Russian University of Peoples' Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6574-1406.

**Contact information:** Olga I. Letyaeva, e-mail: olga-letyaeva@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** 01.02.2022.

**Revised** 25.02.2022.

**Accepted** 24.03.2022.

А Д М Е Р А

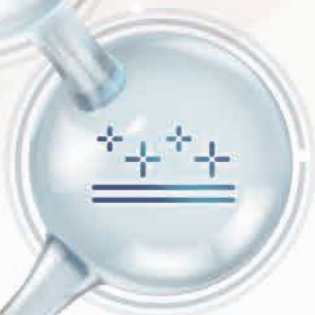
# ИННОВАЦИОННЫЙ ЭМОЛЕНТ С ФИЛАГРИНОЛОМ

для сухой, чувствительной и склонной  
к атопии кожи<sup>1</sup>

МОДУЛЯТОР  
СИНТЕЗА ФИЛАГГРИНА<sup>1-3</sup>



УВЛАЖНЕНИЕ  
И ЗАЩИТА  
ДО 24 ЧАСОВ<sup>1</sup>



ДАЖЕ ПРИ  
НАСЛЕДСТВЕННЫХ  
ИЗМЕНЕНИЯХ КОЖИ<sup>2,3</sup>



## НОВОЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ<sup>1</sup>

Dr.Reddy's

1. Лист вкладыш Адмера СГР N RU 77.01.34.001.R 003080.11.19 2. Paolo U. Giacomoni: Human Stratum Corneum homeostasis: the relevance of filaggrin and of inducers of filaggrin production. Retata Technica, issues, 2016:1-4 3. Brown S.J. et al. .One remarkable molecule: Filaggrin. J Invest Dermatol. 2012 March ; 132(3 Pt 2): 751-762

ООО «Др. Редди'с Лабораторис» Россия 115035, г. Москва, Овчинниковская наб. д.20 стр. 1, тел/факс +7(495)783-29-01

[www.drreddys.com](http://www.drreddys.com)

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-79-84

## Тучные клетки при аллергическом и инфекционном воспалении

Н.В. Колесникова

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия

### РЕЗЮМЕ

Функциональные особенности гетерогенной популяции клеток врожденного иммунитета — тучных клеток (ТК) — обуславливают их участие в развитии многих воспалительных, аутоиммунных и опухолевых заболеваний. Разнообразие рецепторного аппарата ТК, секретируемых биологически активных медиаторов, широкая распространенность в барьерных тканях и тесная взаимосвязь с кровеносными и лимфатическими сосудами — все это позволяет ТК реализовывать множество защитных функций, в том числе в качестве эффективных участников аллергических реакций и первичных эффекторов иммунного ответа на инфекционные патогены. Ключевая роль ТК в иммуновоспалительных реакциях обусловлена синтезом и секрецией многочисленных биологически активных веществ при активации ТК различными факторами (аллергенами, цитокинами, анафилатоксинами, нейропептидами, иммунными комплексами, антигенами и токсинами микроорганизмов, некоторыми лекарственными препаратами). Нарушение регуляции функций ТК может привести к негативным последствиям для организма, чем определяются особенности их участия в патогенезе ряда хронических аллергических, воспалительных, аутоиммунных и опухолевых заболеваний. Несмотря на существенное углубление представлений о патогенетической роли ТК в течении иммуновоспалительных заболеваний, сохраняют актуальность исследования механизмов их активации и регуляции, особенностей и значимости взаимодействия их медиаторов с иммунокомпетентными клетками, механизмов реализации провоспалительных эффектов ТК, что может способствовать оптимизации терапии различных заболеваний.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** тучные клетки, иммунопатогенез, медиаторы, аллергическое воспаление, инфекционное воспаление, атопический дерматит.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Колесникова Н.В. Тучные клетки при аллергическом и инфекционном воспалении. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(2):79–84. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-79-84.

## Mast cells in allergic and infectious inflammation

N.V. Kolesnikova

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

### ABSTRACT

Functional characteristics of a heterogeneous population of innate immune cells, mast cells, account for their involvement in many inflammatory and autoimmune diseases and tumors. A diversity of mast cell receptors and secreted biologically active mediators, broad presence in barrier tissues, and close relation with blood and lymphatic vessels allow mast cells to realize many protective functions (including as effective participants of allergic reactions and primary effectors of the immune response to infections). The primary role of mast cells in immune-mediated inflammation is accounted for by the synthesis and secretion of numerous biologically active substances under their activation with various factors (e.g., allergens, cytokines, anaphylotoxins, neuropeptides, immune complexes, microbial antigens and toxins, some medications). Impaired regulation of mast cell functions may have a negative effect which determines a pattern of their involvement in the pathogenesis of chronic allergic, inflammatory, and autoimmune diseases and tumors. Despite a better understanding of the pathogenic role of mast cells in immune-mediated inflammatory disorders, studies on the mechanisms of their activation and regulation, pattern and importance of the interaction of their mediators with immune cells, and mechanisms of the implementation of mast cell pro-inflammatory effects are still relevant. The results of these studies are likely to optimise the treatment of a variety of diseases.

**KEYWORDS:** mast cells, immune pathogenesis, mediators, allergic inflammation, infectious inflammation, atopic dermatitis.

**FOR CITATION:** Kolesnikova N.V. Mast cells in allergic and infectious inflammation. *Russian Medical Inquiry.* 2022;6(2):79–84 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-79-84.

### ВВЕДЕНИЕ

Тучные клетки (ТК) представляют собой многофункциональные эффекторные клетки врожденного иммунитета, происходящие из полипотентных ТК-коммитированных CD34<sup>+</sup>-стволовых клеток костного мозга, которые далее транслоцируются в периферическую кровь и периферические ткани большинства экстрамедуллярных органов [1]. Между тем на ранних стадиях внутриутробного развития ТК могут развиваться непосредственно в тканях и поддерживаться там на протяжении всей жизни [2]. Физиологические функции ТК, а также широкое их распро-

странение в тканях организма определяют их привилегированное положение, позволяющее участвовать не только в иммунной защите, но и во многих физиологических процессах в рамках поддержания гомеостаза [3].

### ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ — РЕЗИДЕНТНЫЕ ЭФФЕКТОРНЫЕ КЛЕТКИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

Ключевая роль ТК в иммуновоспалительных реакциях обусловлена продукцией и высвобождением многочисленных биологически активных веществ при актива-

Таблица. Медиаторы ТК [5]

Table. Mast cell mediators [5]

Группа медиаторов / Group of mediators	Вид медиатора / Mediator
<b>Предварительно сформированные медиаторы / Pre-existed mediators</b>	
Биогенные амины / Biogenic amines	Гистамин, серотонин, дофамин, полиамины / Histamine, serotonin, dopamine, polyamines
Лизосомальные ферменты / Lysosomal enzymes	$\beta$ -глюкуронидаза, $\beta$ -D-галактозидаза, арилсульфатаза А, катепсины С, В, L, D и Е $\beta$ -glucuronidase, $\beta$ -D-galactosidase, arylsulfatase A, cathepsins C, B, L, D and E
Протеазы / Proteases	Химаза, триптаза, карбоксипептидаза А, катепсин G, гранзим В, металлопротеиназы Chymase, trypsin, carboxypeptidase A, cathepsin G, granzyme B, metalloproteinases
Протеогликаны / Proteoglycans	Гепарин, хондроитина сульфат / Heparin, chondroitin sulfate
Цитокины / Cytokines	TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-15
Хемокины / Chemokines	RANTES (CCL5), эотаксин (CCL11), IL-8 (CXCL8), MCP-1 (CCL2), MCP-3 (CCL7), MCP-4 RANTES (CCL5), eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8), MCP-1 (CCL2), MCP-3 (CCL7), MCP-4
Факторы роста / Growth factors	TGF- $\beta$ , bFGF-2, VEGF, NGF, SCF
Пептиды / Peptides	Кортикотропин-релизинг-гормон, эндорфин, эндотелин-1, кателицидин (LL-37), субстанция P, вазоактивный пептид / Corticotropin-releasing hormone, endorphin, endothelin-1, cathelicidin (LL-37), substance P, vasoactive peptide
<b>Новообразованные медиаторы / Newly formed mediators</b>	
Фосфолипиды / Phospholipids	Простагландин D2, E2 / Prostaglandin D2, E2
Метаболиты / Metabolites	Лейкотриены B4, C4, фактор активации тромбоцитов / Leukotrienes B4, C4, platelet activation factor
<b>Неосинтезированные медиаторы / Newly synthesized mediators</b>	
Цитокины / Cytokines	IL-33, -10, -12, -17, -5, -13, -1, -2, -3, -4, -6, -8, -9, -16, интерфероны I и II типа, TNF- $\alpha$ , MIP-2 $\beta$ IL-33, -10, -12, -17, -5, -13, -1, -2, -3, -4, -6, -8, -9, -16, interferons type I and II, TNF- $\alpha$ , MIP-2 $\beta$
Факторы роста / Growth factors	SCF, GM-CSF, $\beta$ -FGF, NGF, PDGF, TGF- $\beta$ , VEGF
Активные формы кислорода / Reactive oxygen species	Оксид азота / Nitric oxide
<p><b>Примечание.</b> FGF — фактор роста фибробластов, GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, MCP — хемотаксический белок моноцитов, NGF — фактор роста нервов, PDGF — тромбоцитарный фактор роста, RANTES — регулятор активности Т-клеток, SCF — фактор стволовых клеток, TGF-<math>\beta</math> — трансформирующий фактор роста <math>\beta</math>, TNF-<math>\alpha</math> — фактор некроза опухоли <math>\alpha</math>, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов, MIP-2<math>\beta</math> — макрофагальный воспалительный белок 2<math>\beta</math>.</p> <p><b>Note.</b> FGF, fibroblast growth factor; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; MCP, monocyte chemoattractant protein; NGF, nerve growth factor; PDGF, platelet-derived growth factor; RANTES, regulated upon Activation, Normal T cell expressed and presumably secreted; SCF, stem cell factor; TGF-<math>\beta</math>, transforming growth factor <math>\beta</math>; TNF-<math>\alpha</math>, tumor necrosis factor <math>\alpha</math>; VEGF, vascular endothelial growth factor; MIP-2<math>\beta</math>, macrophage inflammatory protein 2<math>\beta</math>.</p>	

ции ТК различными факторами (аллергенами, цитокинами, анафилотоксинами, нейропептидами, иммунными комплексами «IgG — комплемент», микробными продуктами (антигенами, токсинами)) и некоторыми лекарственными препаратами [4]. Секретируемые ТК медиаторы представляют три основных класса: медиаторы, предварительно сформированные и хранящиеся в цитоплазматических гранулах; липидные медиаторы, образованные из мембранных липидов; неосинтезируемые медиаторы, образующиеся при активации рецепторов ТК различными стимулами (см. таблицу) [5].

Специфичными для ТК медиаторами являются  $\alpha$ - и  $\beta$ -триптаза и химотрипсинаподобная сериновая протеаза (химаза), в соответствии с чем выделяют два типа ТК человека — триптазоположительные (локализуются в слизистой оболочке желудка, тонкой и толстой кишки) и триптазо- и химазоположительные (имеют сродство к подслизистой оболочке тонкой кишки и мышечной оболочке) [6].

Композиция молекулярных маркеров на поверхности ТК формирует их основной фенотип (Fc $\epsilon$ RI<sup>+</sup>CD13<sup>+</sup>CD

29<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>CD117<sup>+</sup>CD123<sup>+</sup>), при этом Fc $\epsilon$ RI является высокоаффинным рецептором для IgE, CD117 представляет собой рецептор для фактора стволовых клеток (SCF), а CD123 — рецептор для фактора роста ТК (IL-3). Экспрессия функционально значимых поверхностных рецепторов — к C3b- и C3d-компонентам комплемента (CR), к иммуноглобулину G (Fc $\gamma$ R),  $\beta_2$ -интегрину, серотонину, цитокинам, а также МНС-рецепторов обоих классов и Toll-подобных рецепторов (TLR) позволяет им реагировать на различные патогенные стимулы [7].

В дополнение к участию в физиологических репаративных процессах (восстановление тканей, заживление ран, ангиогенез) ТК играют решающую роль во врожденном и адаптивном иммунитете, включая индукцию иммунологической толерантности. Однако способность ТК взаимодействовать с микроокружением с высвобождением ряда биологически активных медиаторов представляет собой довольно хрупкий баланс, при котором неадекватная регуляция функций ТК может привести к негативным последствиям для организма, чем определяются особенно-

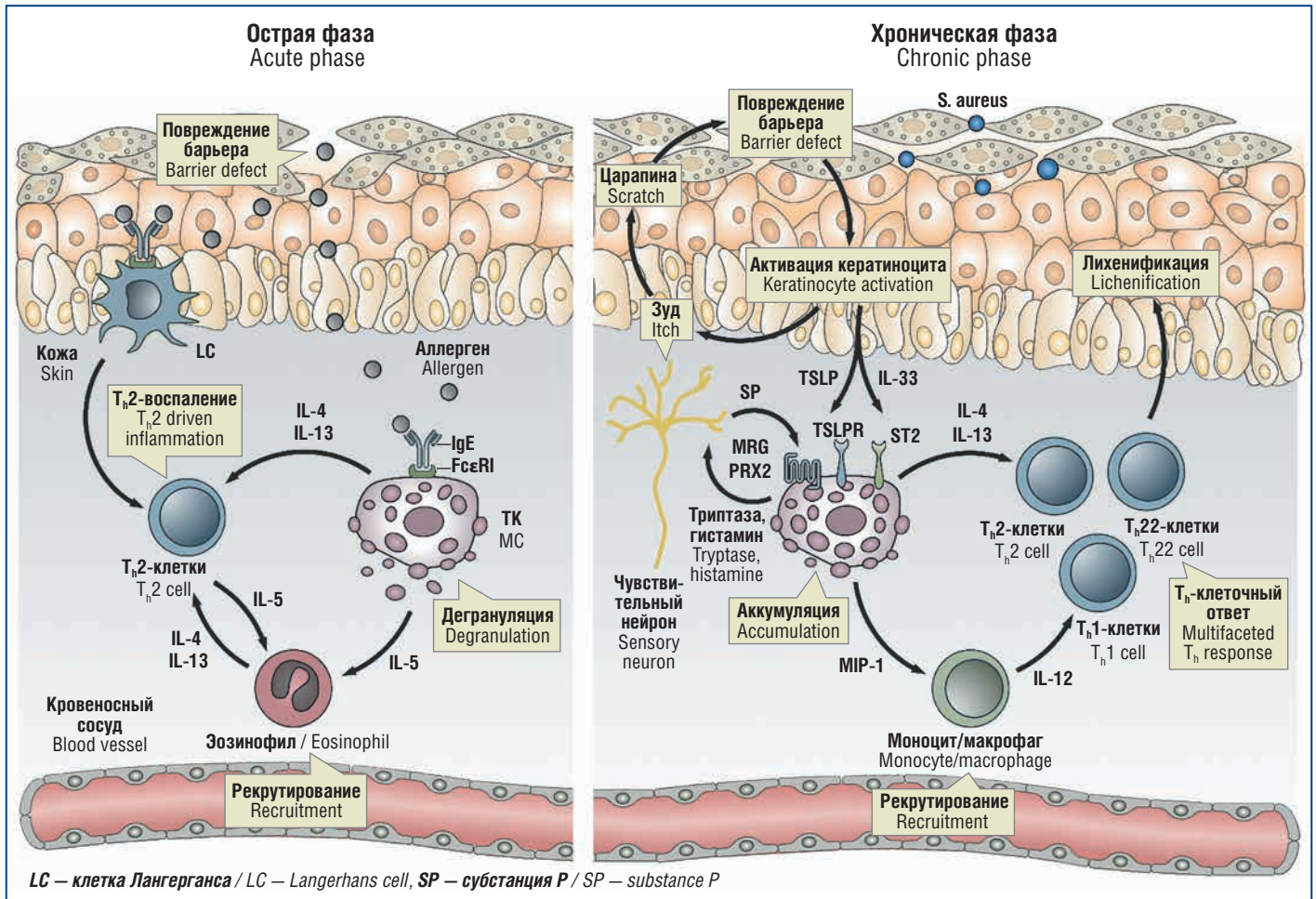


Рис. 1. Роль ТК в порочном круге АтД [14]

Fig. 1. The role of mast cells in a vicious cycle of atopic dermatitis [14]

сти их участия в патогенезе ряда хронических аллергических/воспалительных, аутоиммунных и опухолевых заболеваний [8].

## Роль ТК в аллергическом воспалении

Открытие феномена IgE-опосредованного высвобождения гистамина из ТК сенсibilизированной ткани [9] положило начало исследованию роли ТК в IgE-опосредованных аллергических реакциях, запускаемых перекрестным взаимодействием поливалентных антигенов со специфическими IgE, связанными с высокоаффинными FcεRI на поверхности ТК. Активация FcεRI запускает множество специфических механизмов сигнального каскада, вызывающих приток внутриклеточного кальция, приводит к активации определенных факторов транскрипции, дегрануляции ТК и продукции цитокинов [10]. Высвобождающийся при дегрануляции гистамин является ключевым фактором вазодилатации и повышения проницаемости сосудов, что в конечном итоге приводит к быстрому формированию локального отека, тогда как выброс из гранул цитокинов и хемокинов (TNF, IL-6, CXCL1, эотаксин) способствует рекрутированию эффекторных воспалительных клеток (нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов) [11] и сопровождается усилением синтеза *de novo* липидных медиаторов и дополнительных цитокинов и хемокинов.

Сложность и многофазность аллергических реакций при астме, аллергическом рините и атопическом дерматите

(АтД) подтверждаются наличием не только острой, но и поздней фазы, при которой провоспалительные цитокины, высвобождаемые ТК, индуцируют лейкоцитарную инфильтрацию в очаге воспаления и запуск реакций адаптивного иммунитета, что способствует развитию хронической фазы, характеризующейся постоянным воспалением, ремоделированием тканей и фиброзом [12]. Так, в острой фазе АтД секреция IL-4 активированными ТК приводит к рекрутированию Th2 и эозинофилов, а в хронической фазе АтД данный цитокин усиливает экспрессию FcεRI на ТК кожи и высвобождение гистамина, что способствует активации кератиноцитов с выбросом тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP) и IL-33, дополнительно активирующих ТК через соответствующие рецепторы [13]. Кроме того, триптаза и гистамин активируют нейроны, усиливая зуд за счет дополнительной активации ТК нейропептидами (субстанция P), а макрофагальный воспалительный белок 1 (MIP-1) ТК рекрутирует моноциты/макрофаги, которые совместно с ТК способствуют усилению воспаления и развитию лихенизации кожи (рис. 1).

Таким образом, если острое начало кожного воспаления связано с преобладанием Th2-ответа и IL-4, то при хроническом АтД доминирует активация моноцитов/макрофагов, рекрутированию которых способствует взаимодействие цитокинов и хемокинов ТК с эндотелием сосудов [14], а продолжающаяся экспрессия цитокинов, локальная экспансия Th2 и повреждение кератиноцитов, вызванное расчесыванием и возможным микробным ин-



фицированием, усиливают воспаление за счет высвобождения IL-1 $\beta$ , IL-25, IL-33, TSLP [15].

Значимая репаративная роль ТК при аллерген-индуцированном воспалении, обусловленная способностью секретируемых ими протеаз инактивировать IgE, аллергены, цитокины, хемокины и вазоактивные пептиды, расщепляя их до неактивных фрагментов, свидетельствует о важных механизмах биологической обратной связи во время аллергических реакций, в которых ТК и их продукты могут участвовать в ограничении местных и системных реакций на аллергены.

## Роль ТК в инфекционном воспалении

Являясь клетками врожденного иммунитета, ТК одними из первых реагируют на проникновение генетически чужеродных микробов, распознавая их патоген-ассоциированные молекулярные паттерны/образы (PAMP) посредством поверхностных и внутриклеточных патогенраспознающих рецепторов — PRR (TLR, NLR, RIG-I, MDA5) [16, 17]. При этом активация ТК агонистами PRR (TLR) сопровождается не столь быстрой дегрануляцией, как при активации Fc $\epsilon$ RI при аллергическом воспалении [18]. При защите от инфекционных патогенов ТК способны осуществлять их внутриклеточный киллинг (фагоцитоз), а также уничтожать патогены посредством выбрасываемых сетей-ловушек из внеклеточной ДНК (NET) [19] и секреции антимикробных пептидов [20].

Первичный контакт ТК с микробными патогенами часто приводит к индукции NF- $\kappa$ B-зависимого цитокинового каскада, включающего синтез TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 и других цитокинов и регуляторных факторов, баланс которых зависит от вида ткани и характера стимулирующих факторов [21]. При этом спектр провоспалительных цитокинов обуславливает привлечение в очаг воспаления воспалительных клеток: нейтрофилов, рекрутируемых TNF- $\alpha$  и протеазами ТК для защиты от бактерий, и естественных клеток-киллеров (NK), рекрутируемых IL-8 для борьбы с вирусами, тогда как TNF- $\alpha$  привлекает нейтрофилы и макрофаги для формирования гранулем вокруг клеток, инфицированных внутриклеточными паразитами [22], а интерфероны I типа и хемокины участвуют в привлечении NK- и NKT-клеток для развития ответа на вирусы [23].

Тучные клетки способствуют активации и миграции дендритных клеток в дренирующие лимфоузлы [24], а при взаимодействии с популяциями В-лимфоцитов — усилению антителогенеза, однако образующиеся антитела и некоторые цитокины (IL-10) могут негативно повлиять на функции ТК, вызывая их чрезмерную активацию в условиях присоединения вторичной инфекции [25].

Важная роль ТК не только в бактериальном клиренсе, но и в поствоспалительном репаративном процессе подтверждается экспериментальными данными о существенном замедлении репарации инфицированных ран в отсутствие ТК [26].

С точки зрения роли ТК в инфекционном воспалении кожи следует учесть их существенный вклад в патогенез инфекционных осложнений АтД (рис. 2). В частности, ТК могут защищать организм хозяина от бактерий как путем их фагоцитоза, так и посредством рекрутирования профессиональных фагоцитов (нейтрофилов). При вирусных инфекциях ТК осуществляют локальный контроль репликации вирусов и способствуют рекрутированию NK-клеток,

CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов, тогда как антипаразитарная защита ТК связана с высвобождением оксида азота (NO) и формированием внеклеточных ловушек (NET), а также рекрутированием и активацией дендритных клеток [14].

Сообщения о защитной роли ТК при вирусных инфекциях гораздо более ограничены, за исключением исследований, посвященных инфекциям, в основном поражающим кожу. Описано участие ТК в защите от инфекций, вызванных вирусами семейства *Flaviviridae*, переносимых в организм человека членистоногими (арбовирусы), комарами и клещами (вирус денге, вирус желтой лихорадки, вирус Западного Нила, вирус японского энцефалита, вирус Зика) [27]. При этом распознавание и активация ТК вирусом денге посредством TLR3, MDA5, RIG-I, приводящие к их дегрануляции, могут способствовать системной диссеминации вируса за счет попадания вирусных частиц в дренирующие лимфатические узлы [28]. Между тем продукция интерферонов I типа (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ) и хемокинов (CXCL12 и CX3CL1), вызывающая рекрутирование цитотоксических NK- и NKT-клеток, способствует уничтожению инфицированных клеток [29]. Кроме того, в недавних исследованиях показано, что  $\gamma\delta$ -T-клетки также вовлечены в защиту организма-хозяина от вируса денге в очаге воспаления, индуцированном ТК [30].

Подобно трансмиссивным вирусам некоторые паразиты (*Leishmania spp.*, *Plasmodium spp.* и *Trypanosoma spp.*) проникают в организм через укусы насекомых, что сопровождается выраженной дегрануляцией ТК в месте инвазии, являющейся значимым индикатором паразитемии и тяжести заболевания [31]. Дегрануляция ТК также способствует рекрутированию и активации дендритных клеток с последующей индукцией цитотоксических реакций по Th1-типу иммунного ответа, наряду с тем, что ТК способны непосредственно убивать паразитов за счет образования активных форм кислорода и NET [32].

Тучные клетки вносят определенный вклад в защиту от микотической инфекции, распознавая антигены грибов посредством TLR или лектинового рецептора C-типа. Так, защитная роль ТК против *Candida* связана с их способностью к фагоцитозу и образованию NET, а также с рекрутированием в очаг инфекции воспалительных клеток — нейтрофильных гранулоцитов [33]. Однако роль ТК при микотических инфекциях не всегда позитивна: при IgE-опосредованном аллергическом бронхолегочном аспергиллезе, вызванном *Aspergillus fumigatus*, дегранулируемые протеазы ТК способствуют высвобождению факторов роста из клеток эпителия с развитием поражений легочной ткани и фиброза [34], а активация ТК при инфицировании *Malassezia sporodialis* способствует развитию АтД за счет высвобождения из ТК лейкотриена C4, IL-6 и CCL2 [35]. Наряду с этим фагоцитоз грибов *Candida albicans* ТК слизистой оболочки может быть незавершенным, когда поглощенные, но не убитые микроорганизмы, разрушая ТК слизистой, нарушают ее барьерную функцию, в то время как стромальные ТК способны убивать поглощенные дрожжи и повышать иммунную толерантность слизистой за счет высокой продукции TGF- $\beta$  и IL-10 [36].

Анализ приведенных сведений позволяет заключить, что ТК могут играть как позитивную, так и негативную роль при бактериальных, вирусных и грибковых инфекциях, что обосновывает определенную закономерность в эффектах локального и системного ответа ТК на исход инфекции: если локальная активация ТК в месте инфекции

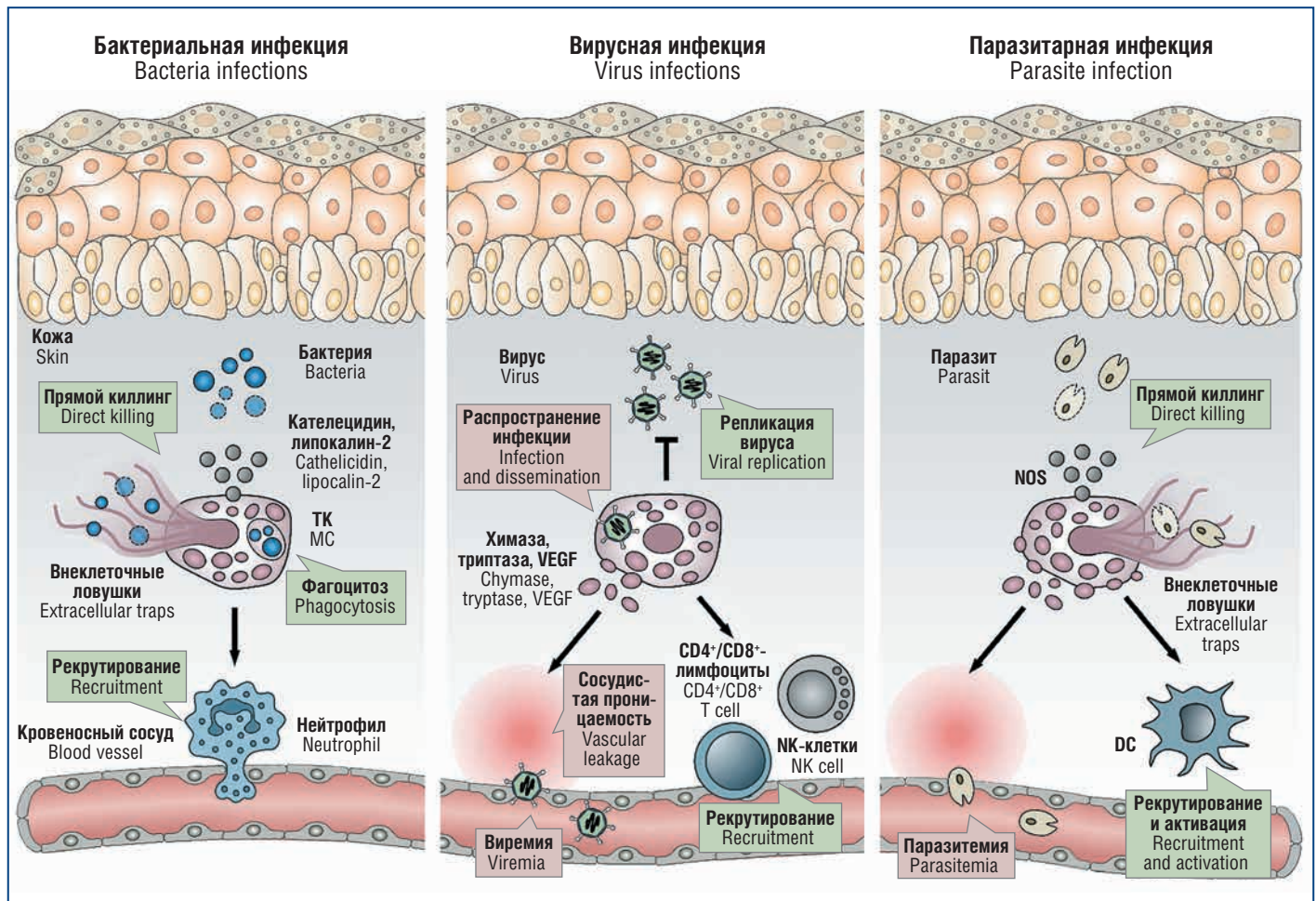


Рис. 2. Роль ТК при инфекционном осложнении АтД [14]

Fig. 2. The role of mast cells in infectious complications of atopic dermatitis [14]

способствует элиминации патогена, то их системная активация способствует утрате барьерной функции, воспалению и диссеминации патогенов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на накопленные сведения о гомеостатической и патологической роли ТК, многие вопросы требуют уточнения. Являясь ключевыми резидентными сигнальными клетками кожи и слизистых оболочек, способными выявлять патогены, ТК часто одними из первых активируются при инвазии патогенов, повреждении тканей или инфекции. Успехи в понимании процесса активации ТК и влияния их медиаторов на иммунную систему выявили сложность и многофазность аллергических реакций (поздняя и хроническая фазы аллергии), что требует дальнейшего изучения роли ТК в различных фазах аллергического процесса. Необходимы исследования гетерогенности ТК в инфицированных тканях, ее связи с иммунным ответом и исходом заболевания, что подтверждается различным профилем медиаторов ТК различных фенотипов. Вместе с тем до сих пор ведутся споры о возможной роли ТК в здоровых тканях, о том, может ли активация ТК быть полезной при патологических процессах (усиливает процессы репарации) или она приносит вред (повреждает ткани). Остается надеяться, что будущие исследования ТК позволят получить ответы на эти вопросы, что приведет к лучшему пониманию их биологии и роли в норме и при патологии.

## Литература / References

- Kempuraj D., Saito H., Kaneko A. et al. Characteristics of mast cell precursors present in human umbilical cord blood. *Blood*. 1999;93(10):3338–3346. PMID: 10233886.
- Dalin J.S., Malinovsky A., Ervik H. et al. Lin-CD34hi CD117int/hi FcεRI+ cells in human blood constitute a rare population of mast cell precursors. *Blood*. 2016;127(4):383–391. DOI: 10.1182/blood-2015-06-650648.
- Weller C.L., Collington S.J., Williams T., Lamb J.R. Mast cells in health and disease. *Clin Sci (Lond)*. 2011;120(11):473–484. DOI: 10.1042/CS20100459.
- Akin S., Valent P., Metcalf D.D. Mast cell activation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1099–1104. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.08.035.
- Theoharides T.C., Valent P., Akin C. Mast cells, mastocytosis and related diseases. *N Engl J Med*. 2015;373(2):163–172. DOI: 10.1056/NEJMr1409760.
- Hsu F.L., Boyce J.A. Biology of mast cells and their mediators. In: Middleton's allergy: principles and practice. Adkinson T.A., Busse W.W., Bochner B.S. et al., eds. 7th ed. Philadelphia: Mosby/Elsevier; 2009.
- Halova I., Draberova L., Draber P. Mast cell chemotaxis — chemoattractants and signaling pathways. *Front Immunol*. 2012;3:119. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00119.
- Marcelino da Silva E.Z., Celia D'Amour M., Oliver C. Functions of mast cells. A new vision of the old cage. *Histochem J*. 2014;46(10):698–738. DOI: 10.1369/0022155414545334.
- Ishizaka K., Tomioka H., Ishizaka T. Mechanisms of passive sensitization. I. The presence of IgE and IgG molecules on human leukocytes. *J Immunol*. 1970;105:1459–1467.
- Reber L.L., Sibillano R., Mukai K., Galli S.J. Potential effector and immunoregulatory functions of mast cells in mucosal immunity. *Mucosal Immunol*. 2015;8(3):444–463. DOI: 10.1038/mi.2014.131.

11. Wernersson S., Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(7):478–494. DOI: 10.1038/nri3690.
12. Galli S.J., Tsai M. IgE and mast cells in allergic diseases. *Nat Med.* 2012;18(5):693–704. DOI: 10.1038/nm.2755.
13. Babina M., Guhl S., Artuc M., Zuberbier T. IL-4 and human skin mast cells revisited: reinforcement of a pro-allergic phenotype upon prolonged exposure. *Arch Dermatol Res.* 2016;308(9):665–670. DOI: 10.1007/s00403-016-1688-x.
14. Voss M., Kotrba J., Gaffal E. et al. Mast Cells in the Skin: Defenders of Integrity or Offenders in Inflammation? *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4589. DOI: 10.3390/ijms22094589.
15. Hammad H., Lambrecht B.N. Barrier epithelial cells and type 2 immunity control. *Immunity.* 2015;43(1):29–40. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.07.007.
16. Marshall J.S., Portales-Cervantes L., Leong E. The reaction of mast cells to viruses and pathogenic products. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4241. DOI: 10.3390/ijms20174241.
17. Witczak P., Brzezińska-Błaszczak E., Agier J. The Response of Tissue Mast Cells to TLR3 Ligand Poly(I:C) Treatment. *J Immunol Res.* 2020;2020:2140694. DOI: 10.1155/2020/2140694.
18. Sandig H., Bulfone-Paus S. TLR signaling in mast cells: common and unique features. *Front Immunol.* 2012;3:185. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00185.
19. Naqvi N., Ahuja K., Selvapandiyar A. et al. Role of Mast Cells in clearance of Leishmania through extracellular trap formation. *Sci Rep.* 2017;7(1):13240. DOI: 10.1038/s41598-017-12753-1.
20. Chang Y.L., Wang Z., Igawa S. et al. Lipocalin 2: A New Antimicrobial in Mast Cells. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10):2380. DOI: 10.3390/ijms20102380.
21. Dawicki W., Jawdat D.W., Xu N., Marshall J.S. Mast cells, histamine, and IL-6 regulate the selective influx of dendritic cell subsets into an inflamed lymph node. *J Immunol.* 2010;184(4):2116–2123. DOI: 10.4049/jimmunol.0803894.
22. Willows S., Kulka M. Harnessing the Power of Mast Cells in unconventional Immunotherapy Strategies and Vaccine Adjuvants. *Cells.* 2020;9(12):2713. DOI: 10.3390/cells9122713.
23. Portales-Cervantes L., Haidl I.D., Lee P.W., Marshall J.S. Virus-Infected Human Mast Cells Enhance Natural Killer Cell Functions. *J Innate Immun.* 2017;9(1):94–108. DOI: 10.1159/000450576.
24. Katsoulis-Dimitriou K., Kotrba J., Voss M. et al. Mast Cell Functions Linking Innate Sensing to Adaptive Immunity. *Cells.* 2020;9(12):2538. DOI: 10.3390/cells9122538.
25. Palma A.M., Hanes M.R., Marshall J.S. Mast Cell Modulation of B Cell Responses: An Under-Appreciated Partnership in Host Defence. *Front Immunol.* 2021;12:718499. DOI: 10.3389/fimmu.2021.718499.
26. Zimmermann C., Troeltsch D., Giménez-Rivera V.A. et al. Mast cells are critical for controlling the bacterial burden and the healing of infected wounds. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(41):20500–20504. DOI: 10.1073/pnas.1908816116.
27. Piliponsky A.M., Acharya M., Shubin N.J. Mast Cells in Viral, Bacterial, and Fungal Infection Immunity. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):2851. DOI: 10.3390/ijms20122851.
28. Troupin A., Shirley D., Londono-Renteria B. et al. A Role for Human Skin Mast Cells in Dengue Virus Infection and Systemic Spread. *J Immunol.* 2016;197(11):4382–4391. DOI: 10.4049/jimmunol.
29. St. John A.L., Rathore A.P., Yap H. et al. Immune surveillance by mast cells during dengue infection promotes natural killer (NK) and NKT-cell recruitment and viral clearance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(22):9190–9195. DOI: 10.1073/pnas.1105079108.
30. Mantri C.K., St. John A.L. Immune synapses between mast cells and  $\gamma\delta$  T cells limit viral infection. *J Clin Invest.* 2019;129(3):1094–1108. DOI: 10.1172/JCI122530.
31. Wilainam P., Nintasen R., Viriyavejakul P. Mast cell activation in the skin of Plasmodium falciparum malaria patients. *Malar J.* 2015;14:67. DOI: 10.1186/s12936-015-0568-8.
32. Naqvi N., Ahuja K., Selvapandiyar A. et al. Role of Mast Cells in clearance of Leishmania through extracellular trap formation. *Sci Rep.* 2017;7(1):13240. DOI: 10.1038/s41598-017-12753-1.
33. Lopes J.P., Stylianou M., Nilsson G., Urban C.F. Opportunistic pathogen *Candida albicans* elicits a temporal response in primary human mast cells. *Sci Rep.* 2015;5:12287. DOI: 10.1038/srep12287.
34. Carsin A., Romain T., Ranque S. et al. *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis: An update on immune interactions and molecular diagnostics in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy.* 2017;72(11):1632–1642. DOI: 10.1111/all.13204.
35. Novitska D., Navrot U. Contribution of *Malassezia* spp. to the development of atopic dermatitis. *Mycoses.* 2019;62(7):588–596. DOI: 10.1111/myc.12913.
36. Ranga G., Moretti S., Oikonomou V. et al. IL-9 and Mast Cells Are Key Players of *Candida albicans* Commensalism and Pathogenesis in the Gut. *Cell Rep.* 2018;23(6):1767–1778. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.04.034.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Колесникова Наталья Владиславовна** — д.б.н., профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0002-9773-3408.

**Контактная информация:** Колесникова Наталья Владиславовна, e-mail: [nvk24071954@mail.ru](mailto:nvk24071954@mail.ru).

**Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 07.02.2022.**

**Поступила после рецензирования 03.03.2022.**

**Принята в печать 30.03.2022.**

#### ABOUT THE AUTHOR:

**Natalya V. Kolesnikova** — Dr. Sc. (Biol.), professor of the Department of Clinical Immunology, Allergy, and Lab Diagnostics of the Faculty of Advanced Training and Vocational Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9773-3408.

**Contact information:** Natalya V. Kolesnikova, e-mail: [nvk24071954@mail.ru](mailto:nvk24071954@mail.ru).

**Financial Disclosure:** the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 07.02.2022.**

**Revised 03.03.2022.**

**Accepted 30.03.2022.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-85-91

## Гнездная алопеция у больных атопическим дерматитом: совпадение или закономерность?

С.Ю. Петрова<sup>1</sup>, В.И. Альбанова<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

В крупномасштабных исследованиях была обнаружена тесная связь атопического дерматита (АтД) с гнездной алопецией (ГА). Целью настоящего обзора стали обобщение и анализ имеющихся данных по иммунологическим особенностям ГА, ассоциированной с АтД. Анализ доступного научного материала позволил прийти к заключению о том, что нарушения эпидермального барьера у больных АтД могут способствовать формированию ГА при наличии в геноме и других «целевых» генов, способствующих ее развитию. Существуют взаимные негативные влияния одного патологического процесса на другой в виде снижения супрессивной активности Т-регуляторных клеток (Treg) и повышения воспалительной и аутоиммунной активности Th17-лимфоцитов. Показано влияние гиперергического Th2-ответа на клинические проявления ГА, ассоциированной с АтД. Подтверждает связь заболеваний регресс очагов облысения у таких пациентов при блокаде IL-4, IL-13 и гистаминовых рецепторов. Возможность развития атопической алопеции делает необходимым применение у пациентов с АтД средств лечебного косметического ухода не только за гладкой кожей, но и за волосами. С целью снижения риска аутоиммунизации у больных ГА следует лечить кожу при ее сухости, шелушении и склонности к инфекционным поражениям. Наличие двух генетических линий предрасположенности и к атопии, и к ГА в семьях может привести к развитию у потомства тяжелых сочетанных проявлений этих двух заболеваний. Необходимо обращать внимание на ранние признаки АтД у детей в данных семьях и своевременно начинать лечение.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** атопический дерматит, очаговая алопеция, генетика, аутоиммунитет, эпидермальный барьер, Т-регуляторные клетки, иммунологическая привилегия, волосяной фолликул, Т-хелперы 17-го типа, тучные клетки.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Петрова С.Ю., Альбанова В.И. Гнездная алопеция у больных атопическим дерматитом: совпадение или закономерность? РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(2):85–91. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-85-91.

## Alopecia areata in atopic dermatitis: coincidence or regularity?

S.Yu. Petrova<sup>1</sup>, V.I. Albanova<sup>2</sup><sup>1</sup>I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Extensive trials have identified a close relationship between atopic dermatitis (AD) and alopecia areata (AA). This review paper summarizes and analyzes available data on the immunological pattern of AD-associated AA. The analysis of scientific findings suggests that epidermal barrier dysfunction in AD promotes AA in the presence of target genes contributing to its development. Both pathological entities negatively affect each other. The results are the reduction in regulatory T cell (Treg) suppression activity and an increase in inflammatory and autoimmune activity of Th-17 cells. Hyperergic Th2 response affects AD-associated AA clinical presentations. The regression of bald patches after IL-4, IL-13, and histamine receptors blockage further establishes the association between AA and AD. The possibility of atopic alopecia requires both skin and hair care products in AD. Dry peeling skin vulnerable to infections should be treated to reduce the risk of autoimmunity in AA. The presence of two family lines of genetic predisposition (atopy and AA) results in severe combined manifestations of these disorders in progeny. Therefore, attention should be paid to early AD signs in children in these families to commence treatment timely.

**KEYWORDS:** atopic dermatitis, alopecia areata, genetics, autoimmunity, epidermal barrier, regulatory T cells, immune privilege, hair follicle, T helper 17 cells, mast cells.

**FOR CITATION:** Petrova S.Yu., Albanova V.I. Alopecia areata in atopic dermatitis: coincidence or regularity? Russian Medical Inquiry. 2022;6(2):85–91 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-85-91.

### ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1]. АтД является атопическим заболеванием с доминирующей ролью Т-хелперов 2-го типа (Th2), повышением уровня интерлейкинов

(IL-4, IL-5, IL-13 и IL-31), что формирует IgE-опосредованную сенсибилизацию и воспаление [2]. Выделяют два основных подтипа АтД — внешний и внутренний. Внешний подтип характеризуется повышением уровней общего и аллергенспецифического IgE, эозинофилией и семейным аллергоанамнезом. В отличие от него внутренний подтип показывает нормальный уровень IgE, отсутствие эозинофилии и личного или семейного анамнеза атопии. Как вну-

трений, так и внешний подтипы ассоциированы с активацией Th2-звена иммунитета. При этом для внутреннего подтипа АтД характерна более сильная активация ответов Th17 и Th22 [3, 4].

Гнездная алопеция (ГА) — хроническое органоспецифическое аутоиммунное воспалительное заболевание с генетической предрасположенностью, характеризующееся поражением волосяных фолликулов и, иногда, ногтевых пластин (у 7–66% больных), стойким или временным нерубцовым выпадением волос [5]. У генетически предрасположенных людей триггерные факторы вызывают преимущественно аутоиммунную реакцию, опосредованную CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, против волосяных фолликулов с регулирующим влиянием Th1, приводящую к острой потере волос [6, 7].

На первый взгляд иммунопатогенез этих заболеваний не имеет ничего общего. Однако атопия по сравнению с общей популяцией регистрируется у больных ГА в 2 раза чаще [5], в том числе и у пациентов с АтД [8]. В крупномасштабном исследовании, в которое были включены пациенты в возрасте 15 лет и старше с АтД (n=104 832) и контрольная выборочная группа не страдающих АтД лиц (n=1 022 435), обнаружена тесная связь АтД с ГА (отношение шансов 5,11, 95% доверительный интервал 4,75–5,49) [9], подтвержденная и в других исследованиях [10].

Результаты систематического обзора и метаанализа [8] показали, что между тяжелыми формами ГА (тотальная и универсальная алопеция) и АтД связь более сильная, чем при более легких формах ГА (n=13 810) [8, 11]. Эти результаты подтверждаются в другом исследовании со значимой положительной корреляцией между степенью тяжести АтД и ГА, оцениваемыми индексами EASI (Eczema Area and Severity Index) и SALT (Severity of Alopecia Tool) соответственно [12].

Связь атопических заболеваний с ГА позволила ввести новый термин — «атопическая алопеция» — в некоторые работы и учебные издания [13, 14]. Отмечено также, что такая форма алопеции тяжелее поддается лечению и часто прогрессирует до тотальной и универсальной форм, особенно если облысение возникло до полового созревания [13–16]. Кроме того, получены убедительные данные об эффективности лечения очагов облысения у пациентов, страдающих атопической алопецией, блокатором IL-4, IL-13 рецепторов (рекомбинантное человеческое моноклональное антитело дупилумаб) и антигистаминными препаратами [12, 17].

**Цель обзора:** обобщение и анализ имеющихся данных по иммунологическим особенностям ГА, ассоциированной с АтД.

## Эпидемиология и этиология АтД и ГА

Атопический дерматит обычно развивается в раннем детском возрасте, часто на первом году жизни [2], в то время как ГА скорее можно назвать болезнью молодых. По данным одних исследователей, пик начала ГА приходится на детский возраст, по мнению других, наиболее часто болеют пациенты 20–30 лет [5, 18]. В доступной литературе не удалось найти упоминаний о том, какой из патологических процессов при ассоциации АтД с ГА возникает первым. Дебют ГА наступает значительно раньше, чем других аутоиммунных заболеваний, но позже, чем АтД [5, 17]. Логично вначале ожидать клинических проявлений АтД и только затем — ГА. Возмож-

но, патогенетические механизмы атопии могут принимать непосредственное участие в развитии ГА [14].

Атопический дерматит обычно протекает с обострениями и ремиссиями до подросткового возраста, способен к самостоятельному разрешению даже без лечения. Однако у некоторых пациентов он длится дольше [2]. Течение ГА часто непредсказуемо [7], существующие методы лечения не всегда способствуют восстановлению волос и не гарантируют полной ремиссии. Однако и при ГА рост волос может восстановиться спонтанно через несколько месяцев или лет после начала заболевания [5, 18].

В связи с этим оба заболевания можно отнести к проявлениям срыва адаптации организма, которая происходит под воздействием провоцирующих факторов внешней среды, функциональной незрелости или возрастной нестабильности основных регуляторов приспособительных реакций, а именно нервной, эндокринной и иммунной систем, и генетической предрасположенности [2, 17, 18]. По мере устранения провоцирующих факторов, компенсации и стабилизации состояния адаптационных механизмов проявления обоих заболеваний могут полностью или частично разрешиться.

Среди большого разнообразия триггерных факторов, свойственных данным заболеваниям, общими являются стресс, нейроэндокринные нарушения, вирусные, грибковые и бактериальные инфекции, вакцинация [2, 5, 17, 18].

Стресс выступает основой для хронизации как одного, так и другого заболевания. Доказана роль выброса нейропептидов, способствующих усилению патологических реакций иммунной системы. Стресс может спровоцировать начальные проявления патологических процессов, а связанные с ними кожный зуд и снижение самооценки могут сформировать порочный круг [2, 18]. Вторым важным фактором, способствующим хронизации обоих процессов, является нарушение эпидермального барьера [2, 17].

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АтД и ГА

Оба заболевания имеют сильную генетическую составляющую. Когда оба родителя страдают АтД, их дети заболевают АтД в возрасте до года в 41,7% случаев, когда только мать — в 30,7%, только отец — в 22,2% [2]. При ГА отмечается большая частота положительного семейного анамнеза у родственников первой степени родства (от 10% до 42%), наиболее высокая, если заболевание начинается в раннем возрасте [17].

Найти достоверную информацию о наличии семейных случаев ассоциации АтД с ГА не удалось. Однако в семьях больных ГА выявляли повышенную частоту заболеваемости родственников АтД [12, 13].

Клинические проявления как АтД, так и ГА связаны с генетической предрасположенностью полигенного типа. Генетические исследования, включая определение однонуклеотидных полиморфизмов и общегеномных ассоциаций, показывают, что эти заболевания следует рассматривать как сложные, на которые влияет большое количество генов. При превышении определенного порога наследственных особенностей или «поломок», основанных на индивидуальном наборе генов, появляются клинические признаки заболевания [2, 5, 7, 17].

Выделяют несколько групп генов, которые связаны с развитием АтД: отвечающих за комплекс эпидермальной дифференцировки; кодирующих эпидермальные протеа-

зы; отвечающих за синтез ингибиторов протеаз; участвующих в формировании липидного матрикса рогового слоя; предрасполагающих к развитию атопии [2, 19–21].

Наиболее тесная связь развития АтД установлена с генами, кодирующими белок филаггрина. К настоящему времени получены данные о 15–20 нулевых мутациях в гене *FLG* [19], ведущих к снижению функций белка филаггрина, отвечающего за поддержание гидратации кожи, а также за ороговение и терминальную дифференцировку кератиноцитов. Мутации в гене белка филаггрина выявляются примерно у 30% пациентов с АтД [2]. АтД при наследственно обусловленном нарушении эпидермального барьера характеризуется тяжелым клиническим течением, более высокой степенью иммунной дисрегуляции, высоким уровнем IL-1 и более существенным влиянием Th1-лимфоцитов и интерферона  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) в хроническую стадию заболевания [3, 22, 23].

Выделяют несколько групп генов, которые в той или иной степени связаны с развитием ГА: кодирующий главный комплекс гистосовместимости (МНС); отвечающих за пигментацию волос; участвующих в процессах аутофагии клетки (синтаксин 17); отвечающих за антиоксидантную защиту (ALDH2); предрасполагающих к развитию аутоиммунных процессов [17, 18, 24, 25].

Хотя различные сочетания генов, вызывающих клинические проявления ГА, отличаются от генетических локусов предрасположенности к АтД, нельзя не отметить, что в части случаев сочетания ГА и АтД может иметь место связь с мутациями в гене белка филаггрина [17].

Генетические исследования подтверждают, что у пациентов с АтД, имеющих мутации гена белка филаггрина, наблюдаются более тяжелые клинические проявления ГА [8, 26]. Вопрос о мутациях в гене белка филаггрина как одном из генов, способствующих формированию ГА, до сих пор остается открытым и обсуждается, но его негативное влияние на течение заболевания доказано [17].

## НАРУШЕНИЯ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ КОЖИ

Механизм влияния нарушений барьерной функции кожи на течение, а возможно, и на формирование ГА при АтД изучен очень мало. Прежде всего рассматривают высокую проницаемость кожного барьера для вирусов, микробов и грибков, что способствует формированию аутоиммунных реакций и прогрессированию наследственно обусловленных Th1 воспалительных реакций [17, 27].

При АтД нарушения барьерной функции кожи прежде всего способствуют формированию Th2-ответа на небольшие непатогенные чужеродные белки [2]. Это не препятствует при нарушенном эпидермальном барьере и высокой нагрузке патогенными микроорганизмами и вирусными агентами формированию при АтД реакций иммунитета с привлечением Th17- и Th1-клеток и их регулирующих цитокинов [27]. Наиболее вероятным объяснением возникновения аутоиммунных реакций при нарушении эпидермального барьера являются высвобождение внутриклеточных «скрытых» антигенов, а также формирование перекрестной аутореактивности с чужеродными белками [27–29].

Таким образом, один и тот же патогенетический путь (мутации гена белка филаггрина) может приводить и к аллергическим, и к аутоиммунным реакциям при АтД и способствовать формированию ГА у больных АтД, безусловно, при наличии в геноме у таких пациентов и других «целевых» генов, способствующих ее развитию.

## АУТОИММУННЫЕ АСПЕКТЫ АтД И ГА

В настоящее время насчитывается около 140 аутоантигенов, способных связываться с IgE-антителами или активировать Т-лимфоциты у больных АтД. В сыровотке больных были выявлены также IgG-антитела к тканевым антигенам [28, 30]. Существуют примеры и перекрестно реагирующих антигенов, [2] так как некоторые экзоаллергены имеют структурную гомологию с человеческими белками [27, 28].

Повреждение луковиц волосных фолликулов вследствие нарушения эпидермального барьера и перекрестной аутореактивности предрасполагает к аутоиммунным реакциям. Волосной фолликул является иммунопривилегированным придатком кожи с низким уровнем экспрессии МНС I и II типов, дисфункцией клеток Лангерганса и локальной выработкой противовоспалительных веществ [31, 32]. Иммунопротекция волосных фолликулов преходящая и ограничивается стадией роста волоса (анагеном) [18, 32]. Развитие алопеции требует нарушения иммунной привилегии с инфильтрацией волосного фолликула CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами [6, 18, 33], макрофагами и клетками Лангерганса [13]. CD8<sup>+</sup>-клетки легко проникают в фолликулярный эпителий при ГА, в то время как CD4<sup>+</sup>-клетки расположены почти исключительно в перифолликулярном пространстве [7].

С чем может быть связан иммунологический приоритет волосного фолликула в определенную фазу его развития? Если луковица волоса защищена в фазе анагена, значит, именно в эту фазу клетки волосного фолликула могут синтезировать определенный белок, обладающий выраженными свойствами аутоантигена [7]. В организме есть несколько органов, защищенных от контакта с иммунной системой именно по этой причине (передняя камера глаза, яички, ткани мозга) [17, 34]. Несмотря на то, что попытка найти единый целевой антиген, общий для всех случаев ГА, пока не привела к успеху [17, 18], большинство авторов склоняются к тому, что такой аутоантиген ассоциирован с меланоцитами [17, 18, 32]. Это подтверждается следующими наблюдениями: шадящее поражение белых и седых волос при ГА, рост депигментированных (с последующей пигментацией) волос в стадию регресса, ассоциация ГА с витилиго и развитие так называемой внезапной седины, когда происходит быстрое поражение пигментированных терминальных волос [5, 18, 35].

Возможно, что не сам белок, а его Т-эпитоп, находящийся и представляемый на МНС I клетками волосного фолликула, вызывает аутоагрессию и сбой в распознавании «свой или чужой». Может иметь значение и генетическая варибельность самого HLA-комплекса, который способен определять в связывание тот или иной Т-эпитоп «виновного» белка [17, 18, 24, 36]. Однако если в здоровом организме защита при повреждениях барьера срабатывает, то в организме, имеющем предрасположенность к аутоагрессии, — нет [7].

## Роль CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>TREG, Th17- и Th1-лимфоцитов

Возникает вопрос: какие факторы могут останавливать развившуюся аутореактивность клеток иммунной системы? Прежде всего Т-регуляторные клетки (Treg), проявляющие фенотип CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3. Существует 2 типа Treg. Первый называется натуральным Treg и формируется

в тимусе [37]. Второй тип — адаптивный Treg — индуцируется чужеродными антигенами в периферических органах иммунной системы (лимфатические узлы, лимфоидные органы, непосредственно контактирующие с барьерными тканями). Обе популяции T-клеток обладают супрессирующей активностью и способны формировать толерантность, а также подавлять как аутоиммунные, так и аллергические реакции [37, 38]. Функция Treg при ГА у части пациентов изменяется генетически детерминированно [24]. Отмечается снижение их количества и ингибирующей активности в биоптатах кожи пациентов с ГА [7, 18, 31]. Для развития АтД этого, вероятно, недостаточно, но довольно для его более тяжелого течения. Известно также, что функция Treg при АтД существенно снижается в условиях колонизации кожи золотистым стафилококком [38]. Вряд ли этого достаточно для развития ГА, но вполне достаточно, чтобы сделать более тяжелым ее течение.

Th17-лимфоциты активно проявляют себя как в острую, так и в хроническую фазы АтД [19, 39, 40]. При средней и тяжелой степени тяжести ГА уровень IL-17 в коже также увеличивается [6, 18]. Доказано участие Th17-лимфоцитов в аутоиммунных процессах [27, 41], что дает основание рассматривать их в качестве возможных индукторов апоптоза клеток волосяного фолликула [6].

Роль Th1-звена иммунитета в развитии ГА доказана. Установлено, что провоспалительные сигналы, включая субстанцию P и INF- $\gamma$ , повышают экспрессию МНС на клетках волосяного фолликула, тем самым отменяя его иммунную привилегию [17, 36, 42].

В хронической фазе аллергического воспаления при АтД активно участвуют Th1-клетки, синтезирующие INF- $\gamma$  [2, 43]. Повышенный INF- $\gamma$  фон также может способствовать формированию и прогрессированию аутоиммунных реакций как при АтД, так и при сопутствующей ему ГА.

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГА, АССОЦИИРОВАННОЙ С АтД

Возможно, механизмы появления очагов облысения у больных ГА, сопровождающейся АтД, связаны не только с Th1-опосредованным аутоиммунным ответом, но и с Th2-опосредованным аллергическим воспалением и его цитокинами.

Удалось найти только одно исследование иммунологических аспектов ГА, ассоциированной с АтД. В нем представлены доказательства усиления влияний Th1 иммунного ответа при внутреннем подтипе АтД, сопровождающемся ГА, и на относительную направленность в сторону Th2 иммунного ответа при внешнем подтипе АтД, сопровождающемся ГА [12]. У пациентов с ГА и внешним АтД вокруг волосяной луковицы при гистологическом исследовании обнаружена плотная инфильтрация не только клетками, экспрессирующими CXCR3-рецепторы (Th1-лимфоциты, T-цитотоксические 1-го типа), но и клетками, экспрессирующими CCR4-рецепторы (Th2-лимфоциты и T-цитотоксические лимфоциты 2-го типа) [12].

Приведенное исследование показывает, что иммунологическое состояние пациентов с ГА может отличаться в зависимости от наличия или отсутствия у них АтД, а также от его подтипа (внешний или внутренний). Однако изучаемые группы малочисленны, поэтому результаты недостоверны, и требуется дополнительное изучение.

При изучении влияния средства таргетной терапии, представляющего собой человеческое моноклональное антитело к рецепторам IL-4 и IL-13 (дупилумаб), выявлено, что препарат демонстрирует терапевтическую эффективность не только при АтД, но и при сопровождающей его ГА [12, 44, 45]. Было отмечено, что регресс очагов ГА наблюдался у пациентов именно с внешним АтД ( $n=6$ ), в то время как у пациентов с внутренним АтД заметного эффекта на проявления ГА не наблюдалось ( $n=6$ ) [12].

Контактные аллергены или топические сенсibilизаторы вызывают контактный аллергический дерматит и уже более 30 лет применяются при лечении ГА. Однако контактная иммунотерапия малоэффективна при ГА, сопровождающейся АтД [46]. Кроме того, в нескольких исследованиях показано, что ГА с плохим ответом на местную иммунотерапию характеризуется повышенной продукцией IL-4 после лечения [47, 48]. Видимо, это связано с местным иммуномодулирующим эффектом топических сенсibilизаторов. Механизм их действия индуцирует сдвиг в кожной цитокиновой среде от Th1- к Th2-профилю. Вероятно, при ГА, сопровождающейся АтД, местный Th2-ответ влияет на развитие патологического процесса в волосяных фолликулах. Происходящее под действием топических сенсibilизаторов усиление и без того активного Th2-ответа не способствует регрессии очагов облысения [12].

Эффективность антигистаминных препаратов при ГА, изученная в ряде исследований, была отмечена в Японии среди пациентов, имеющих сопутствующие atopические заболевания [7, 17, 49, 50]. Антигистаминные средства снижают воздействие гистамина на рецепторы клеток кожи [2]. Известно, что помимо CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> T-лимфоцитов, тучные клетки (мастоциты) провоспалительного фенотипа наблюдаются рядом с пораженными волосяными фолликулами при ГА, и их дегрануляция и возможные взаимодействия с CD8<sup>+</sup> T-лимфоцитами усиливают индуцированную INF- $\gamma$  экспрессию ICAM-1 и МНС I на кератиноцитах [49, 50]. Высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток при ГА может быть вызвано субстанцией P [17, 42]. Известно также об интенсивной дегрануляции тучных клеток при внешнем подтипе АтД. Кроме того, дегрануляция тучных клеток может индуцировать фазу катагена цикла волосяного фолликула [42, 50]. Вышеперечисленные данные свидетельствуют о том, что тучные клетки, возможно, играют определенную роль в патогенезе ГА, ассоциированной с АтД, которая заслуживает более подробного анализа.

Выявлена эффективность лечения ГА, ассоциированной с АтД, препаратом дупилумаб, блокирующим основные провоспалительные цитокины Th2-ответа [12, 44, 45]. Однако такие клинические примеры немногочисленны. Выявлено, что тучные клетки, играющие главную роль в реализации IgE-опосредованных аллергических реакций, имеют немаловажное значение в физиологии волосяного фолликула. Это обстоятельство, как и хороший ответ пациентов с ГА, ассоциированной с АтД, на терапию антигистаминными препаратами, доказывает вовлеченность и даже доминирование патогенетических путей Th2-ответа в прогрессировании клинических проявлений ГА, что позволяет добиваться хорошего клинического эффекта при блокаде IL-4, IL-13 и гистаминовых рецепторов. Вышеперечисленное служит доказательством возможной роли Th2-ответа в патогенезе ГА, ассоциированной с АтД. Данное обстоятельство объясняет низкий терапевтический эффект

или его отсутствие при терапии контактными сенсибилизаторами, способствующими усилению местного Th2-ответа, у этой группы пациентов [17, 42, 48, 49].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения эпидермального барьера у больных АтД могут способствовать формированию ГА, безусловно, при наличии в геноме других «целевых» генов, способствующих развитию ГА. Именно такую форму алопеции следует относить к атопической алопеции [2, 17, 19].

Существуют взаимные усиливающие влияния одного патологического процесса на другой в виде снижения супрессирующей активности Treg-клеток и повышения воспалительной и аутоиммунной активности Th17-лимфоцитов [6, 7, 18, 25, 31, 38]. Немногочисленные исследования доказывают влияние гиперергического Th2-ответа на клинические проявления ГА, ассоциированной с АтД. Тучные клетки, возможно, играют важную роль в патогенезе атопической алопеции. Вероятно, патогенез ГА, ассоциированной с АтД, отличается от классического [12, 17].

Возможность развития атопической алопеции делает необходимым применение у пациентов с АтД средств лечебного косметического ухода не только за гладкой кожей, но и за волосистой частью головы. При ГА необходимо обращать внимание на состояние кожи пациента. При ее сухости, шелушении и склонности к инфекционным поражениям следует направить внимание на лечение не только волосистой части головы, но и других участков с целью снижения риска дальнейшей аутоиммунизации.

Принимая во внимание, что наличие двух генетических линий предрасположенности и к атопии, и к ГА в семьях может привести к развитию у потомства тяжелых сочетанных проявлений этих двух заболеваний, необходимо обращать внимание на ранние признаки АтД у детей в данных семьях и своевременно начинать лечение [8, 11, 12, 13, 26].

Необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы определить патогенетические механизмы взаимных влияний АтД и ГА, а также для выявления конкретных подгрупп пациентов, подверженных риску сочетания этих заболеваний и разработки принципов их терапии.

## Литература

- Атопический дерматит. Клинические рекомендации. 2020.
- Альбанова В.И., Пампура А.Н. Атопический дерматит. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. DOI: 10.33029/9704-5640-8-АТП-2020-1-144.
- Brunner P.M., Guttman-Yassky E., Leung D.Y. The immune ology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(45):65–76. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.01.011.
- Akdis C.A., Akdis M. Immunological differences between intrinsic and extrinsic types of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(12):1618–1621. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2003.01803.x.
- Гнездная алопеция. Клинические рекомендации. 2016.
- Сербина И.М. Цитокиноопосредованные механизмы формирования гнездной алопеции. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. 2014;24(195):50–54.
- Guo H., Cheng Y., Shapiro J., McElwee K. The role of lymphocytes in the development and treatment of alopecia areata. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(12):1335–1351. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1085306.
- Mohan G.C., Silverberg J.I. Association of vitiligo and alopecia areata with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2015;151(5):522–528. DOI: 10.1001/jamadermatol.2014.3324.
- Ivert L.U., Wahlgren C.-F., Lindelöf B. et al. Association between atopic dermatitis and autoimmune diseases: a population-based case-control study. *Br J Dermatol.* 2021;185(2):335–342. DOI: 10.1111/bjd.19624.
- Barahmani N., Schabath M.B., Duvic M. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(4):581–591. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.04.031.
- Goh C., Finkel M., Christos P.J., Sinha A.A. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune diseases and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(9):1055–1060. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01676.x.
- Kageyama R., Ito T., Hanai S. et al. Immunological properties of atopic. Immunological properties of atopic dermatitis-associated alopecia areata. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2618. DOI: 10.3390/ijms22052618.
- Мельниченко Н.Е., Ковалева В.В., Аристова Э.Ю. Болезни волос: учебное пособие. Благовещенск; 2014.
- Барило А.А., Смирнова С.В., Олянина И.М. Клинический случай очаговой алопеции у ребенка с атопией. Медицинская иммунология. 2021;23(1):191–196. DOI: 10.15789/1563-0625-CCO-2074.
- Pratt C.H., King L.E., Messenger A.G. et al. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17011. DOI: 10.1038/nrdp.2017.11.
- Spano F., Donovan J.C. Alopecia areata: part 1: pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Can Fam Physician.* 2015;61(9):751–755. PMID: 26371097.
- McElwee K.J., Gilhar A., Tobin D.J. et al. What causes alopecia areata? *Exp Dermatol.* 2013;22(9):609–626. DOI: 10.1111/exd.12209.
- Strazzulla L.C., Wang E.H.C., Avila L. et al. Alopecia areata: disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):1–12. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.04.1141.
- Rerknimitr P., Otsuka A., Nakashima C., Kabashima K. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen.* 2017;37:1–14. DOI: 10.1186/s41232-017-0044-7.
- Kono M., Nomura T., Ohguchi Y. et al. Comprehensive screening for a complete set of japanese-population-specific filaggrin gene mutations. *Allergy.* 2014;69(4):537–540. DOI: 10.1111/all.12369.
- Margolis D.J., Apter A.J., Gupta J. et al. The persistence of atopic dermatitis and filaggrin (FLG) mutations in a US longitudinal cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(4):912–917. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.008.
- Sroka-Tomaszewska J., Trzeciak M. Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4130. DOI: 10.3390/ijms22084130.
- Kezic S., O'Regan G.M., Lutter R. et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis and in a murine model of filaggrin deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1031–1039. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.12.989.
- Betz R., Petukhova L., Ripke S. et al. Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci. *Nature.* 2015;466:113–117. DOI: 10.1038/ncomms6966.
- Hamed F.N., Åstrand A., Bertolini M. et al. Alopecia areata patients show deficiency of FOXP3+CD39+ T regulatory cells and clonotypic restriction of Treg TCRβ-chain, which highlights the immunopathological aspect of the disease. *PLoS One.* 2019;14(7):e0210308. DOI: 10.1371/journal.pone.0210308.
- Betz R.C., Pffor J., Flaquer A. et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and alopecia areata: strong risk factor for a severe course of disease in patients comorbid for atopic disease. *J Invest Dermatol.* 2007;127:2539–2543. DOI: 10.1038/sj.jid.5700915.
- Москалец О.В. Роль инфекций в развитии аутоиммунных заболеваний. Казанский медицинский журнал. 2017;98(4):586–591. DOI: 10.17750/KMJ2017-586.
- Самойликов П.В., Гервазиева В.В., Кожевников С.А. IgE- и IgG-аутореактивность у детей с атопическим дерматитом. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012;57(1):97–103.
- Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Сухоруков В.С. Значение цитокинов в патогенезе атопического дерматита. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018;63(1):28–33. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-28-33.
- Zeller S., Rhyner C., Meyer N. et al. Exploring the repertoire of IgE-binding self-antigens associated with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(2):278–285. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.015.
- Speiser J.J., Mondo D., Mehta V. et al. Regulatory T-cells in alopecia areata. *J Cutan Pathol.* 2019;46(9):653–658. DOI: 10.1111/cup.13479.
- Ito T., Ito N., Saatoff M. et al. Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack. *J Invest Dermatol.* 2008;128(5):1196–1206. DOI: 10.1038/sj.jid.5701183.



33. Simonetti O., Lucarini G., Bernardini M.L. et al. Expression of vascular endothelial growth factor, apoptosis inhibitors (survivin and p16) and CCL27 in alopecia areata before and after diphenycprone treatment: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol.* 2004;150(5):940–948. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.05881.x.
34. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
35. Тихоновская И.В., Лесничая О.В. Патоморфологические проявления гнездой алопеции. *Вестник ВГМУ.* 2017;16(1):80–87. DOI: 10.22263/2312-4156.2017.1.80.
36. Gilhar A., Kalish R.S. Alopecia areata: a tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmun Rev.* 2006;5(1):64–69. DOI: 10.1016/j.autrev.2005.07.001.
37. Жулай Г.А., Олейник Е.К. Регуляторные Т-лимфоциты CD4+CD25+Foxp3+. Перспективы применения в иммунотерапии. *Труды КарНЦ РАН.* 2012;2:3–17.
38. Свиридова В.С., Климов В.В., Денисов А.А. и др. Иммунорегуляторные субпопуляции Т-клеток при опухолевом росте и аллергических заболеваниях. *Сибирский онкологический журнал.* 2010;3(39):38–47.
39. Wang A.X., Xu Landén N. New insights into T cells and their signature cytokines in atopic dermatitis. *IUBMB Life.* 2015;67(8):601–610. DOI: 10.1002/iub.1405.
40. Tan Q., Yang H., Liu E.M., Wang H. Establishing a role for interleukin-17 in atopic dermatitis-related skin inflammation. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(4):308–315. DOI: 10.1177/1203475417697651.
41. Kuwabara T., Ishikawa F., Kondo M., Kakiuchi T. The role of IL-17 and related cytokines in inflammatory autoimmune diseases. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:3908061. DOI: 10.1155/2017/3908061.
42. Siebenhaar F., Sharov A.A., Peters E.M. et al. Substance P as an immunomodulatory neuropeptide in a mouse model for autoimmune hair loss (alopecia areata). *J Invest Dermatol.* 2007;127(6):1489–1497. DOI: 10.1038/sj.jid.5700704.
43. Di Bari F. Atopic dermatitis and alpha-chemokines. *Clin Ter.* 2015;166(3):182–187. DOI: 10.7417/CT.2015.1852.
44. Hendricks A., Yosipovitch G., Shi V. Dupilumab use in dermatologic conditions beyond atopic dermatitis — a systemic review. *J Dermatol Treat.* 2021;32(1):19–28. DOI: 10.1080/09546634.2019.1689227.
45. Pourang A., Mesinkovska N.A. New and emerging therapies for alopecia areata. *Drugs.* 2020;80(7):635–646. DOI: 10.1007/s40265-020-01293-0.
46. Lee S., Kim B.J., Lee Y.B., Lee W.S. Hair regrowth outcomes of contact immunotherapy for patients with alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2018;154(10):1145–1151. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.2312.
47. Gong Y., Zhao Y., Zhang X. et al. Serum level of IL-4 predicts response to topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone in alopecia areata. *Exp Dermatol.* 2020;29:231–238. DOI: 10.1111/exd.13758.
48. Yoshino T., Asada H., Ando Y. et al. Impaired responses of peripheral blood mononuclear cells to T-cell stimulants in alopecia areata patients with a poor response to topical immunotherapy. *Br J Dermatol.* 2001;145(3):415–421. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2001.04398.x.
49. Yoshizawa Y., Kawana S. Efficacy of ebasitne in the treatment of alopecia areata. *Jpn J Dermatol.* 2005;115:1473–1480. DOI: 10.1016/s0190-9622(98)70048-9.
50. Bertolini M., Zilio F., Rossi A. et al. Abnormal interactions between perifollicular mast cells and CD8+ T-cells may contribute to the pathogenesis of alopecia areata. *PLoS ONE.* 2014;9(5):e94260. DOI: 10.1371/journal.pone.0094260.
- References**
- Atopic dermatitis. Clinical guidelines. 2020 (in Russ.).
  - Albanova V.I., Pampura A.N. Atopic dermatitis. 2nd ed. M.: GEOTAR-Media; 2020 (in Russ.). DOI: 10.33029/9704-5640-8-ATIP-2020-1-144.
  - Brunner P.M., Guttman-Yassky E., Leung D.Y. The immune ology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(45):65–76. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.01.011.
  - Akdis C.A., Akdis M. Immunological differences between intrinsic and extrinsic types of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(12):1618–1621. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2003.01803.x.
  - Alopecia areata. Clinical recommendations. 2016 (in Russ.).
  - Serbina I.M. Cytokine-mediated mechanisms of development of alopecia areata. *Belgorod State University Bulletin. Medicine. Pharmacy.* 2014;24(195):50–54 (in Russ.).
  - Guo H., Cheng Y., Shapiro J., McElwee K. The role of lymphocytes in the development and treatment of alopecia areata. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(12):1335–1351. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1085306.
  - Mohan G.C., Silverberg J.I. Association of vitiligo and alopecia areata with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2015;151(5):522–528. DOI: 10.1001/jamadermatol.2014.3324.
  - Ivert L.U., Wahlgren C.-F., Lindelöf B. et al. Association between atopic dermatitis and autoimmune diseases: a population-based case-control study. *Br J Dermatol.* 2021;185(2):335–342. DOI: 10.1111/bjd.19624.
  - Barahmani N., Schabath M.B., Duvic M. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(4):581–591. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.04.031.
  - Goh C., Finkel M., Christos P.J., Sinha A.A. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune diseases and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(9):1055–1060. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01676.x.
  - Kageyama R., Ito T., Hanai S. et al. Immunological properties of atopic. Immunological properties of atopic dermatitis-associated alopecia areata. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2618. DOI: 10.3390/ijms22052618.
  - Melnichenko N.E., Kovaleva V.V., Aristova E.Yu. Hair diseases: textbook. Blagoveshchensk; 2014 (in Russ.).
  - Barilo A.A., Smirnova S.V., Olyanina I.M. Clinical case of focal alopecia in a child with atopy. *Meditsinskaya Immunologiya.* 2021;23(1):191–196 (in Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-CC0-2074.
  - Pratt C.H., King L.E., Messenger A.G. et al. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17011. DOI: 10.1038/nrdp.2017.11.
  - Spano F., Donovan J.C. Alopecia areata: part I: pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Can Fam Physician.* 2015;61(9):751–755. PMID: 26371097.
  - McElwee K.J., Gilhar A., Tobin D.J. et al. What causes alopecia areata? *Exp Dermatol.* 2013;22(9):609–626. DOI: 10.1111/exd.12209.
  - Strazzulla L.C., Wang E.H.C., Avila L. et al. Alopecia areata: disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):1–12. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.04.1141.
  - Rerknimitr P., Otsuka A., Nakashima C., Kabashima K. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen.* 2017;37:1–14. DOI: 10.1186/s41232-017-0044-7.
  - Kono M., Nomura T., Ohguchi Y. et al. Comprehensive screening for a complete set of japanese-population-specific filaggrin gene mutations. *Allergy.* 2014;69(4):537–540. DOI: 10.1111/all.12369.
  - Margolis D.J., Apter A.J., Gupta J. et al. The persistence of atopic dermatitis and filaggrin (FLG) mutations in a US longitudinal cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(4):912–917. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.008.
  - Sroka-Tomaszewska J., Trzeciak M. Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4130. DOI: 10.3390/ijms22084130.
  - Kezic S., O'Regan G.M., Lutter R. et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis and in a murine model of filaggrin deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1031–1039. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.12.989.
  - Betz R., Petukhova L., Ripke S. et al. Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci. *Nature.* 2015;466:113–117. DOI: 10.1038/ncomms6966.
  - Hamed F.N., Åstrand A., Bertolini M. et al. Alopecia areata patients show deficiency of FOXP3+CD39+ T regulatory cells and clonotypic restriction of Treg TCRβ-chain, which highlights the immunopathological aspect of the disease. *PLoS One.* 2019;14(7):e0210308. DOI: 10.1371/journal.pone.0210308.
  - Betz R.C., Pffor J., Flaquer A. et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and alopecia areata: strong risk factor for a severe course of disease in patients comorbid for atopic disease. *J Invest Dermatol.* 2007;127:2539–2543. DOI: 10.1038/sj.jid.5700915.
  - Moskalets O.V. Role of infections in autoimmune disease development. *Kazan medical journal.* 2017;98(4):586–591 (in Russ.). DOI: 10.17750/KMJ2017-586.
  - Samoilikov P.V., Gervazieva V.B., Kozhevnikov S.A. IgE and IgG autoreactivity in children with atopic dermatitis. *Ros Vestn Perinatol Pediat.* 2012;57(1):97–103 (in Russ.).
  - Varlamov E.E., Pampura A.N., Sukhorukov V.S. The importance of cytokines for the atopic dermatitis pathogenesis. *Ros Vestn Perinatol Pediat.* 2018;63(1):28–33 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-28-33.

30. Zeller S., Rhyner C., Meyer N. et al. Exploring the repertoire of IgE-binding self-antigens associated with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(2):278–285. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.015.
31. Speiser J.J., Mondo D., Mehta V. et al. Regulatory T-cells in alopecia areata. *J Cutan Pathol.* 2019;46(9):653–658. DOI: 10.1111/cup.13479.
32. Ito T., Ito N., Saatoff M. et al. Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack. *J Invest Dermatol.* 2008;128(5):1196–1206. DOI: 10.1038/sj.jid.5701183.
33. Simonetti O., Lucarini G., Bernardini M.L. et al. Expression of vascular endothelial growth factor, apoptosis inhibitors (survivin and p16) and CCL27 in alopecia areata before and after diphencyprone treatment: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol.* 2004;150(5):940–948. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.05881.x.
34. Yarilin A.A. *Immunologiya.* М.: GEOTAR-Media; 2010 (in Russ.).
35. Tikhonovskaya I.V., Lesnichaya O.V. Pathomorphological manifestations of alopecia areata. *Vestnik VGMU.* 2017;16(1):80–87 (in Russ.). DOI: 10.22263/2312-4156.2017.1.80.
36. Gilhar A., Kalish R.S. Alopecia areata: a tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmun Rev.* 2006;5(1):64–69. DOI: 10.1016/j.autrev.2005.07.001.
37. Zhulaj G.A., Oleinik E.K. CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T-lymphocyte. Prospective applications in immunotherapy. *Transactions of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences.* 2012;2:3–17 (in Russ.).
38. Sviridova V.S., Klimov V.V., Denisov A.A. et al. Immunoregulator subpopulations of T-cells in tumor growth and allergic diseases. *Siberian Journal of Oncology.* 2010;3(39):38–47 (in Russ.).
39. Wang A.X., Xu Landén N. New insights into T cells and their signature cytokines in atopic dermatitis. *IUBMB Life.* 2015;67(8):601–610. DOI: 10.1002/iub.1405.
40. Tan Q., Yang H., Liu E.M., Wang H. Establishing a role for interleukin-17 in atopic dermatitis-related skin inflammation. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(4):308–315. DOI: 10.1177/1203475417697651.
41. Kuwabara T., Ishikawa F., Kondo M., Kakiuchi T. The role of IL-17 and related cytokines in inflammatory autoimmune diseases. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:3908061. DOI: 10.1155/2017/3908061.
42. Siebenhaar F., Sharov A.A., Peters E.M. et al. Substance P as an immunomodulatory neuropeptide in a mouse model for autoimmune hair loss (alopecia areata). *J Invest Dermatol.* 2007;127(6):1489–1497. DOI: 10.1038/sj.jid.5700704.
43. Di Bari F. Atopic dermatitis and alpha-chemokines. *Clin Ter.* 2015;166(3):182–187. DOI: 10.7417/CT.2015.1852.
44. Hendricks A., Yosipovitch G., Shi V. Dupilumab use in dermatologic conditions beyond atopic dermatitis — a systemic review. *J Dermatol Treat.* 2021;32(1):19–28. DOI: 10.1080/09546634.2019.1689227.
45. Pourang A., Mesinkovska N.A. New and emerging therapies for alopecia areata. *Drugs.* 2020;80(7):635–646. DOI: 10.1007/s40265-020-01293-0.
46. Lee S., Kim B.J., Lee Y.B., Lee W.S. Hair regrowth outcomes of contact immunotherapy for patients with alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2018;154(10):1145–1151. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.2312.
47. Gong Y., Zhao Y., Zhang X. et al. Serum level of IL-4 predicts response to topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone in alopecia areata. *Exp Dermatol.* 2020;29:231–238. DOI: 10.1111/exd.13758.
48. Yoshino T., Asada H., Ando Y. et al. Impaired responses of peripheral blood mononuclear cells to T-cell stimulants in alopecia areata patients with a poor response to topical immunotherapy. *Br J Dermatol.* 2001;145(3):415–421. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2001.04398.x.
49. Yoshizawa Y., Kawana S. Efficacy of ebasitne in the treatment of alopecia areata. *Jpn J Dermatol.* 2005;115:1473–1480. DOI: 10.1016/s0190-9622(98)70048-9.
50. Bertolini M., Zilio F., Rossi A. et al. Abnormal interactions between perifollicular mast cells and CD8+ T-cells may contribute to the pathogenesis of alopecia areata. *PLoS ONE.* 2014;9(5):e94260. DOI: 10.1371/journal.pone.0094260.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Петрова Станислава Юрьевна** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории по разработке аллергенов ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова; 105064, Россия, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5а; ORCID iD 0000-0003-3034-0148.

**Альбанова Вера Игоревна** — д.м.н., профессор, доцент кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; ORCID iD 0000-0001-8688-7578.

**Контактная информация:** Петрова Станислава Юрьевна, e-mail: petrovastanislava@yandex.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 25.11.2021.**

**Поступила после рецензирования 20.12.2021.**

**Принята в печать 12.01.2022.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Stanislava Yu. Petrova** — C. Sc. (Med.), senior researcher of the Laboratory of Allergen Development, I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; 5A, Malyy Kazenny lane, Moscow, 105064, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3034-0148.

**Vera I. Albanova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, associate professor of the Department of Dermatovenerology and Dermatooncology of the Faculty of Advanced Medical Treatment, M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8688-7578.

**Contact information:** Stanislava Yu. Petrova, e-mail: petrovastanislava@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 25.11.2021.**

**Revised 20.12.2021.**

**Accepted 12.01.2022.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-92-97

## Фармакологическая оптимизация свойств антигистаминных препаратов

Е.Н. Карева

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет), Москва, Россия  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Антигистаминные препараты являются средством первой линии терапии аллергических заболеваний. Оптимизация фармакологических свойств препаратов данной фармакотерапевтической группы обеспечивается синтезом новых молекул с лучшим профилем безопасности (не проникают через гематоэнцефалический барьер или имеют меньший риск межлекарственных взаимодействий), а также более селективных к  $H_1$ -рецепторам (активный оптический изомер). В условиях реальной клинической практики преимущество имеют лекарственные средства, имеющие внепеченочный метаболизм, эффективность которых не зависит от сопутствующей терапии, а максимальная концентрация достигается в кратчайшие сроки, что обеспечивает быстрое начало действия. Еще один важный аспект фармакотерапии — удобство применения препаратов, от которого зависит четкость выполнения схемы лечения. Современные ородиспергируемые формы блокаторов  $H_1$ -гистаминных рецепторов не только обеспечивают клинически выраженный антигистаминный эффект, но и соответствуют ожиданиям пациентов с аллергией в связи с удобством приема и отсутствием необходимости запивать их водой и поэтому подходят особым категориям: детям, пациентам с затрудненным глотанием, людям, ведущим активный образ жизни.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гистамин, антигистаминные препараты, левоцетиризин, фармакокинетика, фармакодинамика, ородиспергируемые формы, комплаенс.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Карева Е.Н. Фармакологическая оптимизация свойств антигистаминных препаратов. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(2):92–97. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-92-97.

## Pharmacological optimization of antihistamine profile

E.N. Kareva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),  
Moscow, Russian Federation  
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Antihistamines are the first-line treatment for allergic diseases. The optimization of pharmacological properties of these pharmacotherapeutics is provided by the synthesis of new molecules with better safety profile (no penetration via the blood-brain barrier or less risk of drug interactions) or more selective affinity to  $H_1$ -receptors (active optical isomer). In real clinical practice, drugs with extrahepatic metabolism have an advantage, the effectiveness of which does not depend on concomitant therapy, and the maximum concentration is reached in the shortest possible time, which ensures a rapid onset of action. Comfort use and, therefore, adherence to treatment is also an essential aspect of pharmacotherapy. Current orodispersible  $H_1$ -receptor antagonists have a clinically significant antihistamine effect and agree with patient expectations due to comfort use and no need to take them with water. As a result, these medications are suitable for specific categories of individuals, e.g., children, patients with difficulty of swallowing, and people practicing an active lifestyle.

**KEYWORDS:** histamine, antihistamines, levocetirizine, pharmacokinetics, pharmacodynamics, orodispersible forms, compliance.

**FOR CITATION:** Kareva E.N. Pharmacological optimization of antihistamine profile. Russian Medical Inquiry. 2022;6(2):92–97 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-92-97.

### ВВЕДЕНИЕ

Первой линией терапии аллергических заболеваний в настоящее время остаются антигистаминные препараты (АГП), это объясняет актуальность оптимизации фармакологических свойств данных лекарственных средств (ЛС). Поиск новых молекул с антигистаминной активностью продолжается, однако кроме синтеза новых молекул имеются и другие способы повышения эффективности и безопасности представителей данной фармакотерапевтической группы.

Почему именно АГП стали препаратами выбора при лечении аллергии? С одной стороны, гистамин — ключевой медиатор аллергического воспаления, с другой — гистамин и его рецепторы являются удобной фармакологической мишенью для управления аллергической реакцией. Снижение количества свободного гистамина посредством блока его синтеза, активации разрушения и торможения высвобождения его из депо или блокада гистаминовых рецепторов — это доказавшая свою эффективность антиаллергическая стратегия. Поиск и создание новых АГП направлены

на повышение их эффективности и безопасности. Если на ранних этапах развития данной фармакотерапевтической группы направление поиска было сфокусировано на снижении седативного эффекта препаратов, т. е. способности проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), то дальнейший прогресс связан с уменьшением их влияния на другие мишени (рецепторы и ионные каналы) и оптимизацией фармакокинетических характеристик. Последнее стало возможно благодаря современным фармацевтическим способам создания новых лекарственных форм контролируемого высвобождения ЛС. Этот способ позволяет добиться главной цели фармакотерапии за счет создания необходимой концентрации ЛС «в нужном месте и на нужное время».

Однако, прежде чем оптимизировать фармакокинетику ЛС, следует оценить в сравнительном аспекте свойства имеющихся молекул АГП. Применительно к АГП важны следующие параметры: аффинность к целевым рецепторам и скорость наступления эффекта, отсутствие тахифилаксии и толерантности при длительном применении, соотношение эффективность/безопасность, удобство применения, риск межлекарственных взаимодействий, путь выведения, необходимость индивидуального подбора дозы, экономическая доступность.

В организме человека гистамин играет роль нейротрансмиттера и участвует во многих патофизиологических процессах. Любое воспаление (не только аллергическое) сопровождается повышением уровня гистамина в плазме (моче) и тканях. Основное депо гистамина в организме — тучные клетки и базофилы, где он хранится в виде гранул в связанном состоянии. Преимущественная локализация тучных клеток в коже, слизистых оболочках бронхов и кишечника определяет основные клинические проявления аллергического воспаления: зуд, повышенную секрецию желез слизистых оболочек, сокращение гладких мышц бронхов и кишечника, гиперемия, воспалительный отек вследствие повышения сосудистой проницаемости для воды, белков и нейтрофилов.

Препараты — стабилизаторы мембран тучных клеток (производные кромоглициевой кислоты) препятствуют выделению гистамина, обладают отсроченным эффектом, поэтому применяются только с профилактической целью. В отличие от стабилизаторов мембран при использовании АГП достигается быстрый и выраженный эффект.

В зависимости от влияния на ЦНС принято выделять два поколения АГП. Препараты первого поколения проникают через ГЭБ и могут как стимулировать, так и подавлять ЦНС. Седативное действие при приеме АГП первого поколения отмечают 40–80% больных. АГП второго поколения не проникают через ГЭБ, не оказывают седативное действие, поэтому их можно рекомендовать людям, работа которых требует концентрации внимания, школьникам и студентам.

Для АГП первого поколения, помимо седативного эффекта и влияния на когнитивные функции, характерны: кратковременный эффект (необходим прием 3–4 р/сут), развитие тахифилаксии (снижение эффекта при регулярном приеме препарата на 7–10-е сутки), низкая избирательность действия: помимо  $H_1$ -гистаминовых рецепторов они блокируют рецепторы ацетилхолина, адреналина, серотонина, дофамина и ионные каналы, вызывая множество побочных эффектов. Они могут стать причиной повышения внутриглазного давления, нарушений мочеиспускания, диспепсии,

увеличения массы тела [1, 2], что обуславливает ограничение их использования у пациентов с отягощенным анамнезом (глаукомой, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, сердечно-сосудистой патологией и т. д.).

## ФАРМАКОДИНАМИКА АГП

Антигистаминные препараты действуют как обратные агонисты гистаминовых  $H_1$ -рецепторов, при этом сила и длительность связывания с разными подтипами рецепторов у препаратов различны. Существует более чем столетняя разница в аффинности связывания различных АГП. Неседативные АГП делят на препараты низкой (лоратадин, фексофенадин) и высокой (бепотастин, олопатадин, эпинастин, цетиризин, левоцетиризин) активности [3]. Отличительными характеристиками цетиризина и левоцетиризина являются не только высокий аффинитет, но и способность надолго связывать  $H_1$ -рецепторы: по прошествии 4 ч после приема препарата связанными остаются 90% рецепторов, через 24 ч — 57%, что превышает характеристики других АГП.

В ряду АГП второго поколения (левоцетиризин, цетиризин, эбастин, фексофенадин, лоратадин) максимальную антигистаминную активность проявляет левоцетиризин [4].

Цетиризин в растворе присутствует в виде двух оптических изомеров — лево- и правовращающего (рис. 1). Функциональная нагрузка полностью лежит на левовращающем изомере — R-энантиомере цетиризина. Он является мощным селективным блокатором периферических  $H_1$ -рецепторов: аффинитет к  $H_1$ -рецепторам ( $K_i$ ) составляет 3,2 нмоль/л, что в 2 раза выше, чем у цетиризина ( $K_i=6,3$  нмоль/л).

В исследованиях фармакодинамики с участием здоровых добровольцев было показано, что половина дозы левоцетиризина оказывает такое же антиаллергическое действие на кожу и слизистую оболочку носоглотки, как и целая доза цетиризина. Снижение лекарственной нагрузки с каждым годом становится все более актуальной задачей в связи с увеличением количества хронических заболеваний у населения.

Противоаллергический эффект цетиризина и его оптического изомера включает дополнительное, вне- $H_1$ -рецепторное действие. Левоцетиризин эффективно снижает

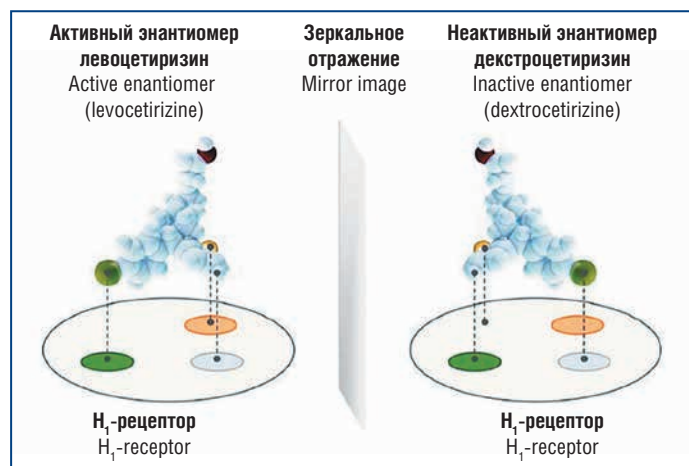


Рис. 1. Схематическое изображение взаимодействия между энантиомерами цетиризина и сайтом связывания  $H_1$ -рецептора [5]

Fig. 1. Schematic interactions between cetirizine enantiomers and  $H_1$ -receptor binding site [5]

активацию и миграцию антигенпрезентирующих клеток в локальные дренирующие лимфатические узлы и стимулирует дифференцировку Тreg-клеток в экспериментальной модели аллергического конъюнктивита I типа [6]. Выявленное изменение соотношения субпопуляций эозинофилов и Т-клеток в периферической крови пациентов с сезонным аллергическим ринитом, которым был назначен левоцетиризин, указывает на важные иммуномодулирующие эффекты этого препарата, что в свою очередь может обуславливать улучшение характера течения заболевания [7].

Хорошо известные побочные эффекты АГП обусловлены атропиноподобным действием (сухость во рту, синусовая тахикардия, запор, задержка мочи, нарушение зрения), адренолитическим (гипотензия, рефлекторная тахикардия, тревожность), антисеротониновым (повышение аппетита), центральным антигистаминным (седация, прибавка массы тела) действием, блокадой калиевых каналов в сердце (желудочковая аритмия, удлинение интервала QT) [8]. Избирательность действия препаратов на целевые рецепторы и способность проникать через ГЭБ определяют их безопасность [9].

Среди АГП второго поколения наименьшим средством к м-холинорецепторам, а значит, и минимальным риском атропиноподобного действия обладают препараты цетиризин и левоцетиризин [10].

Цетиризин является эталоном современного АГП, доказавшим свою эффективность и безопасность во множестве клинических исследований [11]. В то же время левоцетиризин не только в полной мере воспроизводит терапевтические эффекты цетиризина, но и демонстрирует улучшенный фармакокинетический профиль.

## ФАРМАКОКИНЕТИКА АГП

Все АГП второго поколения можно разделить на 2 группы в зависимости от необходимости метаболической активации в печени, которая сопряжена с рядом рисков, главные из них — опасность межлекарственного взаимодействия и задержка начала действия препарата.

Одновременное применение нескольких препаратов, которые метаболизируются микросомальными ферментами печени, может влиять на концентрацию каждого из ЛС. Совместное назначение АГП и индуктора ферментов лекарственного метаболизма (барбитураты, этанол, трава зверобоя и пр.) повышает скорость метаболизма АГП, результатом чего является снижение его концентрации и недостижение необходимого антигистаминного эффекта. При одновременном использовании ингибиторов ферментов печени (противогрибковые и антиретровирусные ЛС, грейпфрутовый сок и др.) скорость метаболизма АГП снижается, что вызывает повышение концентрации «пролекарства» в крови и увеличивает частоту и выраженность дозозависимых побочных эффектов. В условиях реальной клинической практики очевидно, что преимущество имеют ЛС, имеющие внепеченочный метаболизм, эффективность которых не зависит от сопутствующей терапии, а максимальная концентрация достигается в кратчайшие сроки, что обеспечивает быстрое начало действия. Примером такого АГП служит левоцетиризин. Фармакокинетические параметры левоцетиризина имеют низкую индивидуальную вариабельность, а фармакокинетический профиль остается неизменным независимо от того, вводится ли он как энантиомер (левоцетиризин) или в виде раце-

матной смеси (цетиризин). В процессе всасывания и выведения не происходит хиральной инверсии. Для препарата характерна низкая степень метаболизма (менее 14% дозы), что определяет незначительное влияние генетического полиморфизма или одновременного приема ингибиторов ферментов на эффективность препарата. Левоцетиризин не изменяет активность изоферментов CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 в концентрации, значительно превышающей максимальную концентрацию после приема внутрь дозы 5 мг. Действовать он начинает через 12 мин после приема, а максимальной концентрации достигает через 0,9 ч. Для цетиризина указанные показатели составляют 20 мин и 1 ч соответственно. Для других препаратов время начала эффекта варьирует от 30 мин (лоратадин, дезлоратадин) до 1 ч (фексофенадин, эбастин), а максимальную концентрацию активного метаболита регистрируют спустя 2,5–6 ч после приема [12, 13]. Равновесная концентрация левоцетиризина достигается через 2 дня. Максимальная концентрация, как правило, составляет 270 нг/мл и 308 нг/мл после однократного и повторного приема препарата в дозе 5 мг 1 р/сут соответственно [14]. Левоцетиризин на 90% связывается с белками плазмы крови. Период полувыведения у взрослых составляет  $7,9 \pm 1,9$  ч, как и у цетиризина, длительность эффекта — 24 ч, после курсового лечения эффект сохраняется до 3 сут, при длительном применении (до 110 нед.) не наблюдается развития толерантности.

Важнейшей характеристикой ЛС является объем распределения, на основании значений которого можно судить о преимущественной локализации препарата в организме: в плазме, межклеточном пространстве или внутри клеток. Чем этот показатель выше, тем больше препарата поступает в ткани и внутрь клеток. Малый объем распределения свидетельствует о преимущественно внутрисосудистом нахождении препарата, что для АГП является оптимальным, так как здесь представлены основные его мишени (иммунокомпетентные клетки крови, эндотелиоциты и ангиомиоциты). Это гарантирует направленное действие и высокую терапевтическую эффективность, а отсутствие накопления в паренхиматозных органах — безопасность длительного применения. Среди АГП нового поколения наименьший показатель объема распределения характерен для левоцетиризина — 0,4 л/кг. Для сравнения: для дезлоратадина этот показатель составляет 49 л/кг, для эбастина — 100 л/кг [12].

Таким образом, наряду со всеми преимуществами АГП второго поколения, левоцетиризин демонстрирует дополнительные свойства, обеспечивающие его высокую клиническую эффективность и безопасность [5, 15]. В частности, он характеризуется быстрым наступлением эффекта, у него отсутствует опасность отрицательного межлекарственного взаимодействия, что позволяет безопасно применять препарат пациентам с сопутствующими заболеваниями в течение длительного времени.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕВОЦЕТИРИЗИНА

Эффективность и безопасность левоцетиризина были продемонстрированы в ходе двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований с участием взрослых пациентов с аллергической патологией и детей в возрасте от 6 до 12 лет, страдающих сезонным и круглогодичным аллергическим ринитом. Было показано,

что левоцетиризин значительно уменьшал симптомы аллергического ринита, включая заложенность носа, и улучшал качество жизни пациентов. У пациентов с хронической идиопатической крапивницей терапия левоцетиризином приводила к значительному уменьшению зуда в течение первой недели и в течение всего периода лечения по сравнению с плацебо [16]. Интересны результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования применения левоцетиризина у детей 12–24 мес. с атопическим дерматитом. На протяжении 18 мес. наблюдения препарат хорошо купировал кожный зуд, при этом не было отмечено снижения чувствительности к нему, а количество нежелательных явлений в группе левоцетиризина было сопоставимо с таковым в группе плацебо [17].

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования действия АГП на симптомы аллергического ринита показали, что левоцетиризин достигал  $C_{max}$  раньше (1 ч против 3 ч) и вызывал более выраженное облегчение симптомов аллергического ринита через 24 ч, чем дезлоратадин ( $p=0,003$ ). Левоцетиризин также уменьшал заложенность носа лучше, чем дезлоратадин ( $p=0,007$ ), уже в 1-й день [18]. Похожая разница в действии левоцетиризина и дезлоратадина отмечалась и при купировании кожных симптомов аллергии (рис. 2) [19].

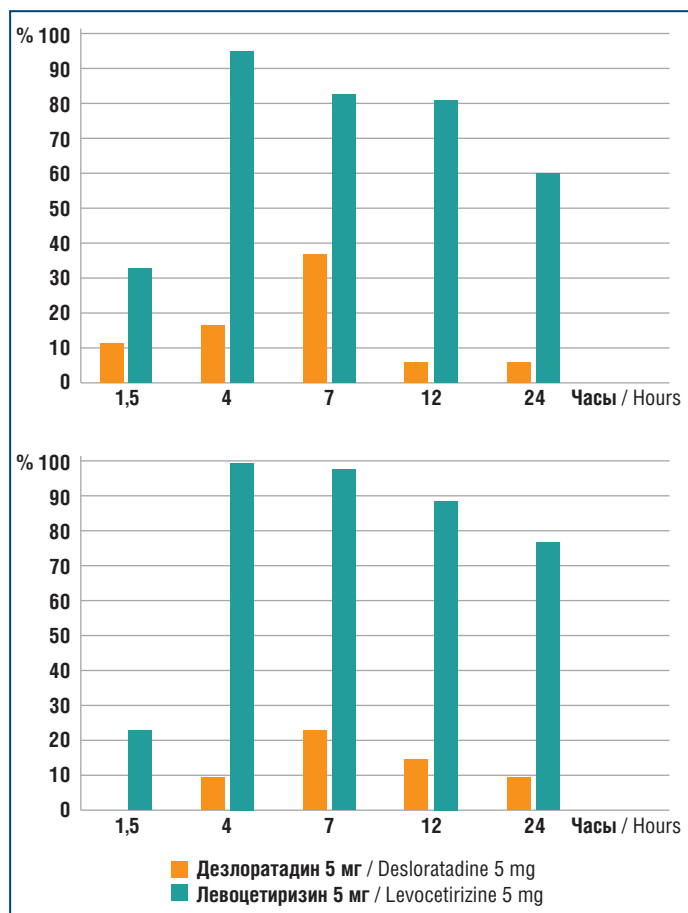
При использовании АГП в первую очередь оценивается риск самого частого побочного эффекта — седативного. Так как левоцетиризин является субстратом Р-гликопротеина, он не должен вызывать седативного действия. Метаанализ и систематический обзор результатов 48 исследований с участием 18 014 пациентов показали, что левоцетиризин вызывает значительно меньшее седативное действие по сравнению с АГП первого поколения [20].

Левоцетиризин разрешен к применению у детей. В современной базе данных по ЛС, которые могут быть назначены женщинам в период лактации, левоцетиризин позиционируется как приемлемый выбор, если во время грудного вскармливания требуется антигистаминный препарат [21, 22].

Левоцетиризин обладает почти идеальными фармакологическими и фармакокинетическими свойствами в качестве антигистаминного средства с низким уровнем побочных эффектов со стороны ЦНС и, что немаловажно, отсутствием влияния на интервал QT. Кроме того, левоцетиризин показал очень высокую клиническую эффективность и удовлетворенность пациентов и врачей [23]. Фармакодинамическое преимущество левоцетиризина перед смесью изомеров можно усилить за счет фармакокинетической оптимизации — создания новой лекарственной формы. К счастью, молекула левоцетиризина по основным характеристикам подходит для новой лекарственной формы — ородиспергируемых таблеток (ОДТ).

#### ОРОДИСПЕРГИРУЕМЫЕ ТАБЛЕТКИ

В соответствии с Европейской фармакопеей ОДТ — это твердая лекарственная форма, таблетки без покрытия, которые после помещения на язык быстро (в течение нескольких секунд) диспергируются перед проглатыванием [24]. Для данной лекарственной формы характерны максимально быстрое всасывание в кровотоки и стабильность дозирования. Все ОДТ имеют общие свойства — высокую пористость, низкую плотность, высокую чувствительность к влаге, не включают компоненты, маскирующие вкус. Повышенная биодоступность и более быстрое начало действия являются основными характеристиками ОДТ [25].



**Рис. 2.** Число пациентов, у которых на 50% и более уменьшились количество волдырей (А) и воспаление (В) в течение 24 ч после приема препаратов [19]

**Fig. 2.** The number of patients in whom blister count (A) and inflammation (B) reduced by 50% twenty-four hours after medication intake [19]

Повышение биодоступности происходит за счет так называемой прегастральной абсорбции — всасывания лекарства из полости рта, глотки и пищевода по мере прохождения слюны в желудок. Быстрая дезинтеграция таблеток приводит к быстрому растворению и быстрой абсорбции и, соответственно, к ускорению начала действия. Прегастральная абсорбция также позволяет избежать пресистемного метаболизма. Таким образом, ОДТ обладают всеми преимуществами твердых и жидких лекарственных форм.

Данная лекарственная форма удобна для пациентов с дефектом глотания или постоянной тошнотой и для детей старше 6 лет, а также хорошо подходит работающим, активным людям, для которых, кроме эффективности и безопасности, важно удобство применения.

Среди левоцетиризинов, представленных в ГРЛС, особое место занимает препарат Аллервэй Экспресс (ООО «Др. Редди'с Лабораторис») — это единственный препарат левоцетиризина в России в форме таблеток, диспергируемых в полости рта [26]. Он биоэквивалентен оригинальному препарату [27]. Аллервэй Экспресс показан при всех основных видах аллергии и обеспечивает длительный контроль над симптомами аллергии при режиме дозирования 1 таблетка (5 мг) в сутки для взрослых и детей от 6 лет.

Аллервэй Экспресс быстро растворяется во рту, не требует запивания водой, быстро и полностью всасывается, его удобно принимать в любом месте и в любое

время, при этом нет необходимости менять дозу в зависимости от возраста или массы тела пациента. Скорость начала действия и отсутствие необходимости в первичной активации в клетках печени выгодно отличают ородиспергируемую форму Аллервэй Экспресс от других лиофилизированных АГП второго поколения, например эбастина [26].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С каждым годом снижается число новых молекул лекарственных препаратов, предназначенных для внедрения в клиническую практику. Это касается практически всех фармакотерапевтических групп, за исключением противоопухолевых и органопрепаратов. В то же время оптимизация свойств ЛС пошла другим путем — она направлена на создание новых лекарственных форм, что стало возможно с появлением новейших материалов и технологий, в частности нанотехнологий. Созданы и с успехом функционируют целые научно-исследовательские институты, работающие в области развития исключительно лекарственных форм, без фиксации на конкретных ЛС. Фармакологическая оптимизация коснулась и АГП — в части фармакодинамики (выделение активного оптического изомера) и в части фармакокинетики (лекарственная форма — ОДТ), позволила получить АГП со стабильно высокой эффективностью, быстрым началом действия, отличным профилем безопасности, удобный в применении.

## Благодарность

Редакция благодарит ООО «Др. Редди'с Лабораторис» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

## Acknowledgments

The technical edition is supported by LLC "Dr. Reddy's Laboratories".

## Литература

1. Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В. Антигистаминные препараты в контроле атопических заболеваний у детей. РМЖ. 2012;2:56–57.
2. Гущин И.С. Перспективы совершенствования противоаллергического действия  $H_1$ -антигистаминных препаратов. Лечащий врач. 2009;5:64–67.
3. Yanai K., Yoshikawa T., Yanai A. et al. The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines. *Pharmacol Ther.* 2017;178:148–156. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.04.004.
4. Grant J.A., Danielson L., Rihoux J.P., DeVos C. A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, ebastine, epinastine, fexofenadine, terfenadine, and loratadine versus placebo: suppression of histamine-induced wheal and flare response for 24 h in healthy male subjects. *Allergy.* 1999;54(7):700–707. DOI: 10.1034/j.1398-9995.1999.00032.x.
5. McConathy J., Owens M.J. Stereochemistry in Drug Action. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2003;5(2):70–73. DOI: 10.4088/pcc.v05n0202.
6. García-Zepeda S., Estrada-Muñoz E., Elizondo G. et al. Levocetirizine inhibits migration of immune cells to lymph nodes and induces treg cells in a murine type I allergic conjunctivitis model. *Open Ophthalmol J.* 2012;6:129–136. DOI: 10.2174/1874364101206010129.
7. Mahmoud F., Arifhodzic N., Haines D., Novotney L. Levocetirizine modulates lymphocyte activation in patients with allergic rhinitis. *J Pharmacol Sci.* 2008;108(2):149–156. DOI: 10.1254/jphs.08037fp.
8. Bachert C., Maspero J. Efficacy of second-generation antihistamines in patients with allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Asthma.* 2011;48(9):965–973. DOI: 10.3109/02770903.2011.616616.
9. Weber-Schoendorfer C., Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol.* 2008;26(1):19–23. DOI: 10.1016/j.reprotox.2008.05.053.

10. Gillard M., Christophe B., Wels B. et al. H1 antagonists: receptor affinity versus selectivity. *Inflamm Res.* 2003;52 Suppl 1:S49–S50. DOI: 10.1007/s000110300050.
11. Dos Santos R.V., Magerl M., Mlynek A., Lima H.C. Suppression of histamine- and allergen-induced skin reactions: comparison of first- and second-generation antihistamines. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102(6):495–499. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60123-8.
12. Карева Е.Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога. РМЖ. 2016;12:811–816.
13. Hussein Z., Pitsiu M., Majid O. et al. Retrospective population pharmacokinetics of levocetirizine in atopic children receiving cetirizine: the ETAC study. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(1):28–37. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02242.x.
14. Parisi G.F., Leonardi S., Ciprandi G. et al. Antihistamines in children and adolescents: A practical update. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020;48(6):753–762. DOI: 10.1016/j.aller.2020.02.005.
15. Емельянов А.В., Кочергин Н.Г., Горячкина Л.А. К 100-летию открытия гистамина. История и современные подходы к клиническому применению антигистаминных препаратов. *Клиническая дерматология и венерология.* 2010;8(4):62–70.
16. Walsh G.M. The anti-inflammatory effects of levocetirizine — are they clinically relevant or just an interesting additional effect? *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2009;5(1):14. DOI: 10.1186/1710-1492-5-14.
17. Simons F.E. Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(6):535–542. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2007.00558.x.
18. 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.
19. 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.
20. Snidvongs K., Seresirikachorn K., Khattiyawittayakun L., Chitsuthipakorn W. Sedative Effects of Levocetirizine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Drugs.* 2017;77(2):175–186. DOI: 10.1007/s40265-016-0682-0.
21. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. Levocetirizine. 2021 Sep 20. PMID: 30000658.
22. Middleton P.G., Gade E.J., Aguilera C. et al. ERS/TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases. *Eur Respir J.* 2020;55(2):1901208. DOI: 10.1183/13993003.01208-2019.
23. Ferrer M. Pharmacokinetic evaluation of levocetirizine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7(8):1035–1047. DOI: 10.1517/17425255.2011.590131.
24. Оленева Е.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я., Мосолов С.Н. Ородиспергируемые лекарственные формы: возможности применения в психиатрии. Современная терапия психических расстройств. 2018;4:31–39. DOI: 10.21265/PSYPH.2018.47.21792.
25. Серпеллони М. Диспергируемая во рту твердая лекарственная форма. Патент на изобретение RU2317812C2. Опубликовано 27.02.2008. Бюл. № 6.
26. Инструкция по применению лекарственного препарата ЛЕВОЦЕТИРИЗИН. (Электронный ресурс) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=d8b3682d-9729-40b7-a890-ceedeb90e9286&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d8b3682d-9729-40b7-a890-ceedeb90e9286&t=) (дата обращения: 10.02.2022).
27. Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М., Славский А.Н., Пшонкина Д.М. Возможности использования современных антигистаминных препаратов в терапии больных аллергическим ринитом. Медицинский совет. 2017;8:92–99. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-8-92-98.

## References

1. Kondyurina Ye.G., Zelenskaya V.V. Antihistamines in the control of atopic diseases in children. *RMJ.* 2012;2:56–57 (in Russ.).
2. Gushchin I.S. Prospects for improving the antiallergic action of  $H_1$ -antihistamines. *Lechaschi vrach.* 2009;5:64–67 (in Russ.).

3. Yanai K., Yoshikawa T., Yanai A. et al. The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines. *Pharmacol Ther.* 2017;178:148–156. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.04.004.
4. Grant J.A., Danielson L., Rihoux J.P., DeVos C. A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, ebastine, epinastine, fexofenadine, terfenadine, and loratadine versus placebo: suppression of histamine-induced wheal and flare response for 24 h in healthy male subjects. *Allergy.* 1999;54(7):700–707. DOI: 10.1034/j.1398-9995.1999.00032.x.
5. McConathy J., Owens M.J. Stereochemistry in Drug Action. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2003;5(2):70–73. DOI: 10.4088/pcc.v05n0202.
6. García-Zepeda S., Estrada-Muñiz E., Elizondo G. et al. Levocetirizine inhibits migration of immune cells to lymph nodes and induces treg cells in a murine type I allergic conjunctivitis model. *Open Ophthalmol J.* 2012;6:129–136. DOI: 10.2174/1874364101206010129.
7. Mahmoud F., Arifhodzic N., Haines D., Novotny L. Levocetirizine modulates lymphocyte activation in patients with allergic rhinitis. *J Pharmacol Sci.* 2008;108(2):149–156. DOI: 10.1254/jphs.08037fp.
8. Bachert C., Maspero J. Efficacy of second-generation antihistamines in patients with allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Asthma.* 2011;48(9):965–973. DOI: 10.3109/02770903.2011.616616.
9. Weber-Schoendorfer C., Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol.* 2008;26(1):19–23. DOI: 10.1016/j.reprotox.2008.05.053.
10. Gillard M., Christophe B., Wels B. et al. H1 antagonists: receptor affinity versus selectivity. *Inflamm Res.* 2003;52 Suppl 1:S49–S50. DOI: 10.1007/s000110300050.
11. Dos Santos R.V., Magerl M., Mlynek A., Lima H.C. Suppression of histamine- and allergen-induced skin reactions: comparison of first- and second-generation antihistamines. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102(6):495–499. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60123-8.
12. Kareva Ye.N. The choice of an antihistamine drug: a pharmacist's point of view. *RMJ.* 2016;12:811–816 (in Russ.).
13. Hussein Z., Pitsiu M., Majid O. et al. Retrospective population pharmacokinetics of levocetirizine in atopic children receiving cetirizine: the ETAC study. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(1):28–37. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02242.x.
14. Parisi G.F., Leonardi S., Ciprandi G. et al. Antihistamines in children and adolescents: A practical update. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020;48(6):753–762. DOI: 10.1016/j.aller.2020.02.005.
15. Emel'ianov A.V., Kochergin N.G., Goriachkina L.A. The history and modern approaches to clinical use of antihistaminic drugs. *Russian journal of clinical dermatology and venereology.* 2010;8(4):62–70 (in Russ.).
16. Walsh G.M. The anti-inflammatory effects of levocetirizine — are they clinically relevant or just an interesting additional effect? *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2009;5(1):14. DOI: 10.1186/1710-1492-5-14.
17. Simons F.E. Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(6):535–542. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2007.00558.x.
18. 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.
19. 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.
20. Snidvongs K., Seresirikachorn K., Khattiyawittayakun L., Chitsuthipakorn W. Sedative Effects of Levocetirizine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Drugs.* 2017;77(2):175–186. DOI: 10.1007/s40265-016-0682-0.
21. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. Levocetirizine. 2021 Sep 20. PMID: 30000658.
22. Middleton P.G., Gade E.J., Aguilera C. et al. ERS/TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases. *Eur Respir J.* 2020;55(2):1901208. DOI: 10.1183/13993003.01208-2019.
23. Ferrer M. Pharmacokinetic evaluation of levocetirizine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7(8):1035–1047. DOI: 10.1517/17425255.2011.590131.
24. Oleneva E.V., Ryvkin P.V., Ladyzhenskiy M.Ya., Mosolov S.N. Orodispersible dosage forms: possibilities of application in psychiatry. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv.* 2018;4:31–39 (in Russ.). DOI: 10.21265/PSYPH.2018.47.21792.
25. Serpelloni M. Mouth-dispersed solid medicinal formulation. Patent for invention RU2317812C2. Published on 27.02.2008. Bulletin #6 (in Russ.).
26. Instructions for use of the medicinal product. Levocetirizine. (Electronic resource.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=d8b3682d-9729-40b7-a890-ceedeb90e9286&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d8b3682d-9729-40b7-a890-ceedeb90e9286&t=) (access date: 02.10.2022) (in Russ.).
27. Nikiforova G.N., Svistushkin V.M., Slavskiy A.N., Pshonkina D.M. Possibilities of use of the modern antihistamine medicines in therapy of patients with allergic rhinitis. *Medical council.* 2017;8:92–99 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-8-92-98.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Карева Елена Николаевна** — д.м.н., профессор кафедры фармакологии Института биодизайна и моделирования сложных систем ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119019, Россия, г. Москва, Никитский б-р, д. 13; профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-9441-3468.

**Контактная информация:** Карева Елена Николаевна, e-mail: [kareva\\_e\\_n@staff.sechenov.ru](mailto:kareva_e_n@staff.sechenov.ru).

**Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

Статья поступила 20.01.2022.

Поступила после рецензирования 14.02.2022.

Принята в печать 14.03.2022.

#### ABOUT THE AUTHOR:

**Elena N. Kareva** — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Pharmacology, Institute of Bidesign and Modeling of Complex Systems, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 13, Nikitskiy Blvd., Moscow, 119019, Russian Federation; professor of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9441-3468.

**Contact information:** Elena N. Kareva, e-mail: [kareva\\_e\\_n@staff.sechenov.ru](mailto:kareva_e_n@staff.sechenov.ru).

**Financial Disclosure:** the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

Received 20.01.2022.

Revised 14.02.2022.

Accepted 14.03.2022.





# ИННОВАЦИОННЫЙ\* ПРЕПАРАТ ОТ АЛЛЕРГИИ



РАСТВОРЯЕТСЯ  
ВО РТУ ЗА  
НЕСКОЛЬКО СЕКУНД<sup>1</sup>



БЫСТРО  
ВСАСЫВАЕТСЯ<sup>1</sup>



НЕ НАДО ЗАПИВАТЬ  
ВОДОЙ<sup>1</sup>



## ЕДИНСТВЕННЫЙ В РОССИИ ПРЕПАРАТ ЛЕВОЦЕТИРИЗИНА В ДИСПЕРГИРУЕМОЙ ФОРМЕ ВЫПУСКА\*

- Может активизироваться через 12 минут<sup>2</sup>
- Имеет более 5 показаний (аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, поллиноз, крапивница и другие аллергодерматозы с зудом и высыпаниями)<sup>1</sup>
- Подходит взрослым и детям с 6 лет, в том числе, при сложностях с проглатыванием обычных таблеток<sup>1</sup>

\* Единственный в России препарат левоцетиризина в форме таблеток, диспергируемых в полости рта по данным ГРЛС на сайте [www.grls.ru](http://www.grls.ru) по состоянию на 01.04.22, Аллервэй Экспресс №РУ ЛП-006153.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аллервэй Экспресс №РУ ЛП-006153.

2. Карева Е.Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога // РМЖ. 2016. № 12. С. 811–816.

ООО «Др.Редди'с Лабораторис». 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1.  
Тел: +7 (495) 795-39-39. Факс: +7 (495) 795-39-08.

R1059689-08112021-НСП-ALW

Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ  
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-98-104

## Кожные проявления первичных иммунодефицитных состояний

Э.В. Чурюкина<sup>1-3</sup>, Д.А. Кудлай<sup>4-6</sup><sup>1</sup>ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия<sup>3</sup>ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России, Ростов-на-Дону, Россия<sup>4</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия<sup>5</sup>ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия<sup>6</sup>АО «ГЕНЕРИУМ», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) представляют собой группу тяжелых генетически детерминированных заболеваний, вызванных нарушением звеньев иммунитета: гуморального и клеточного звеньев, фагоцитоза, системы комплемента. ПИДС характеризуются тяжелыми атипичными рецидивирующими инфекциями, аутоиммунными и онкологическими процессами. В случае развития клинической симптоматики кожные проявления ПИДС позволяют заподозрить наличие врожденных нарушений иммунитета. В арсенале лабораторной диагностики ПИДС существует методика, определяющая снижение количества Т- и В-лимфоцитов на основе измерения уровней TREC (T-cell Receptor Excision Circle) и KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle), являющихся побочными продуктами рекомбинации генов Т- и В-клеточных рецепторов. Уровни TREC и KREC могут быть оценены с помощью набора реагентов для количественного определения ДНК TREC и KREC методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Анализ может быть проведен как с использованием цельной крови, так и с использованием ДНК, полученной из сухих пятен крови, собираемых в ходе национальной программы скрининга новорожденных. Сегодня количественный анализ TREC и KREC в сухих пятнах крови на картах неонатального скрининга становится методом выбора для неонатального скрининга ПИДС. Включение диагностики ПИДС в федеральную программу неонатального скрининга позволит выявлять дефекты иммунной системы до начала их клинических проявлений, что даст возможность применять современные протоколы лечения, уменьшать инвалидизацию и обеспечивать высокую выживаемость пациентов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** TREC, KREC, ПИДС, неонатальный скрининг, ПЦР, иммунитет, ранняя диагностика.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Чурюкина Э.В., Кудлай Д.А. Кожные проявления первичных иммунодефицитных состояний. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(2):98–104. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-98-104.

## Skin manifestations of primary immune deficiency diseases

E.V. Churyukina<sup>1-3</sup>, D.A. Kudlay<sup>4-6</sup><sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation<sup>2</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation<sup>3</sup>Southern District Medical Center of the Russian Federal Medical Biological Agency, Rostov-on-Don, Russian Federation<sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation<sup>5</sup>National Research Center Institute of Immunology of the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation<sup>6</sup>GENERIUM JSC, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Primary immune deficiency diseases (PIDDs) are a group of severe genetically determined diseases caused by a disorder of the immunity links: humoral and cell-mediated links, phagocytosis, complement system. PIDDs are characterized by severe atypical recurrent infections, as well as autoimmune and oncological processes. In the case of clinical symptoms, skin manifestations in PIDDs allow to suspect the presence of congenital disorders of immunity. There is a technique in laboratory diagnostics of PIDDs, that determines a decrease in the number of T- and B-lymphocytes based on measuring the levels of TREC (T-cell Receptor Excision Circle) and KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle), which are by-products of recombination of T- and B-cell receptor genes. TREC and KREC levels can be assessed using a reagent kit for quantifying TREC and KREC DNA by PCR in real time. The analysis can be conducted using both whole blood and DNA obtained from dried blood stains collected during the national newborn screening program. Today, quantitative analysis of TREC and KREC in dried blood stains on newborn screening cards is becoming the method of choice for newborn screening of PIDDs. The inclusion of the PIDDs diagnosis in the federal newborn screening program will allow detecting disorders of the immune system before their clinical manifestations, which will allow to apply modern treatment protocols, reduce disability and ensure high patient survival.

**KEYWORDS:** TREC, KREC, PIDDs, newborn screening, PCR, immunity, early diagnosis.

**FOR CITATION:** Churyukina E.V., Kudlay D.A. Skin manifestations of primary immune deficiency diseases. Russian Medical Inquiry. 2022;6(2):98–104 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-98-104.

## ВВЕДЕНИЕ

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) — это неоднородная группа генетически детерминированных заболеваний, вызванных мутациями генов, ответственных за функционирование компонентов иммунной системы, что клинически проявляется в виде рецидивирующих инфекционных и аутоиммунных заболеваний различной степени тяжести, злокачественных новообразований [1]. Первый случай ПИДС задокументировал военный врач армии США полковник О.С. Bruton в 1952 г., опубликовавший статью *Agammaglobulinemia* в журнале *Pediatrics* [2]. Автор описал историю болезни мальчика 8 лет, у которого в сыворотке отсутствовала гамма-глобулиновая фракция белков; отмечались многократные тяжелые воспалительные заболевания (отиты, синуситы, сепсис, менингит), частые пневмонии (с 4 лет 14 раз); несмотря на вакцинацию, больной не имел антител против пневмококков, дифтерийного токсина; позитивный терапевтический эффект получен при лечении  $\gamma$ -глобулинами. Впоследствии данный синдром назвали X-сцепленной агаммаглобулинемией Брутона. Однако лишь в 1993 г. был расшифрован молекулярный механизм заболевания, когда независимо друг от друга две группы ученых доказали, что X-сцепленная агаммаглобулинемия является результатом мутаций в гене нерцепторной тирозинкиназы, названной тирозинкиназой Брутона (Btk) [1]. В 1954 г. R.A. Good, американский педиатр, один из основоположников учения об иммунодефицитах, описал ПИДС с тимомой, получивший название «синдром Гуда» [1]. В 1968 г. впервые была проведена успешная пересадка костного мозга при тяжелом первичном иммунодефиците.

Принято считать, что тяжелые формы ПИДС приводят к фатальным исходам в первые 2 года жизни, однако менее тяжелые формы зачастую остаются нераспознанными, приводят к необратимым изменениям в организме и существенно ухудшают качество жизни пациентов. До 90% пациентов с ПИДС в России погибают без установленного диагноза [3], поскольку из-за отсутствия специфических симптомов первичные признаки врожденного иммунодефицита могут быть не обнаружены [3].

Первичные иммунодефицитные состояния до недавнего времени считались редкими заболеваниями, частота которых у новорожденных варьировала от 1:10 000 до 1:50 000. Однако в связи с новыми открытиями врожденных нарушений иммунитета и улучшением методов диагностики распространенность этих состояний предположительно составляет от 1:1000 до 1:5000 [4].

Классификация ПИДС сложна и динамична, а количество известных врожденных дефектов иммунитета постоянно растет, что вынуждает каждый год обновлять классификацию. В 2020 г. экспертный комитет Международного союза иммунологических обществ (IUIS) опубликовал обновленную классификацию ПИДС, в которой нозологии сгруппированы в 10 таблиц по основному механизму каждого заболевания:

- 1) комбинированные иммунодефициты;
- 2) комбинированные иммунодефициты с синдромальными признаками;
- 3) дефицит антителообразования;
- 4) заболевания с иммунной дисрегуляцией;
- 5) врожденные дефекты фагоцитов;
- 6) дефекты врожденного иммунитета;
- 7) аутовоспалительные заболевания;

- 8) дефекты комплемента;
- 9) фенкопии врожденных нарушений;
- 10) дефекты костного мозга.

Классификация 2019 г. насчитывает 403 ПИДС, а количество генных дефектов, лежащих в основе ПИДС, выросло до 430. Это почти в 2 раза больше, чем в 2014 г. [5]. Следующий официальный отчет экспертного комитета IUIS будет опубликован в текущем году [6].

Большинство ПИДС проявляются повышенной склонностью к рецидивирующим тяжело протекающим инфекциям, аутоиммунным и опухолевым заболеваниям. Тяжелые формы ПИДС, чаще всего Т-клеточные или комбинированные, проявляющиеся в первые 2 года жизни, характеризуются врожденной неспособностью производить Т- и В-лимфоциты, оставаясь некоторое время компенсированными за счет антитело-опосредованного материнского иммунитета, после чего, как правило, наступает фатальный исход [5]. Менее тяжелые формы ПИДС, чаще всего В-клеточные, имеющие неспецифические разнообразные проявления, в случае несвоевременной постановки правильного диагноза и запоздалого начала лечения приводят к необратимым изменениям в организме, что определяет значительное снижение качества жизни, увеличение инвалидизации и детской смертности, внушительные затраты системы здравоохранения [5]. При этом ранняя постановка диагноза и своевременная патогенетическая терапия позволяют вылечить многих больных с ПИДС, а в других случаях обеспечить им нормальное качество жизни [5].

Считается, что типичными инфекционными проявлениями при различных ПИДС являются:

- 1) дефекты гуморального звена иммунитета: пневмония, кишечная инфекция, менингоэнцефалит;
- 2) комбинированные дефекты (дефекты Т-клеточного звена): кишечная инфекция, пневмония, сепсис, инфекция кожи и слизистых;
- 3) дефекты фагоцитоза: пневмония, абсцессы подкожной клетчатки, абсцессы внутренних органов (в том числе головного мозга), лимфаденит;
- 4) дефекты системы комплемента: менингит, пневмония;
- 5) дефекты врожденного иммунитета (звено ИФН- $\gamma$ /ИЛ-12): пневмония, инфекция кожи и подкожной клетчатки, лимфаденит [7].

Однако первичные иммунодефициты часто имеют разнообразные «маски», проявляющиеся типичными и атипичными инфекциями, аутоиммунными, гастроэнтерологическими, гематологическими, аллергическими, неврологическими, эндокринологическими, дерматологическими заболеваниями, опухолями [7]. Так, у пациентов с ПИДС часто встречаются кожные проявления, которые позволяют заподозрить иммунодефицит в раннем возрасте. Поражения кожи при ПИДС могут быть инфекционными (бактериальные, вирусные, грибковые) и неинфекционными (экзема, эритродермия, гранулемы кожи, дисплазия, васкулиты, телеангиоэктазии). При этом может отмечаться истинная аллергия при ПИДС. Так, например, при IgA-дефиците встречаются бронхиальная астма, атопический дерматит, крапивница, аллергический ринит; при синдроме Вискотта — Олдрича одним из проявлений является атопический дерматит [7–11]. Клинико-лабораторные проявления ПИДС описаны в работе Л.Ю. Барычевой и соавт. [12]. Рассмотрим подробнее кожные проявления ПИДС.

## КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

### Комбинированная недостаточность клеточного и гуморального звеньев иммунитета

Примером комбинированной недостаточности клеточного и гуморального звеньев иммунитета является **синдром Вискотта — Олдрича** (X-сцеплен, дефект гена *WASP*). К клиническим проявлениям синдрома Вискотта — Олдрича со стороны кожи относятся геморрагический синдром кожи и слизистых оболочек и атопический дерматит [12].

Тяжелое поражение кожи **при тяжелом комбинированном иммунодефиците (ТКИД)** включает 20–25% всех ПИДС [7]. К ТКИД относят заболевания, возникающие вследствие нарушения пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов и проявляющиеся в первые недели и месяцы жизни. Выделяют следующие варианты ТКИД [12]:

I. Вариант **Т-В+** ( $\downarrow$ CD3<sup>+</sup><10%,  $\uparrow$ CD19<sup>+</sup>>75%, В-лимфоциты не функционируют):

- 1) X-сцепленный ТКИД (до 50% всех ТКИД) (мутация гена  $\gamma$ -цепи рецепторов к цитокинам — ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7 и т. д., нарушен ответ на множество цитокинов);
- 2) аутосомно-рецессивный ТКИД (мутация гена тирозинкиназы *JAK3* на коротком плече 19-й хромосомы, нет передачи сигнала от  $\gamma$ -цепи цитокиновых рецепторов, нарушен ответ на множество цитокинов).

II. Вариант **Т-В-** ( $\downarrow$ CD3<sup>+</sup><20%, резкая лимфопения <3000/мм<sup>3</sup>):

- 1) дефицит аденозиндезаминазы (АДА) (до 20% всех ТКИД; мутация гена АДА на длинном плече 20-й хромосомы, дефицит фермента АДА ведет к накоплению токсичных продуктов и разрушению лимфоцитов);
- 2) дефицит *RAG1* и *RAG2* (мутация генов *RAG1* и *RAG2* на коротком плече 11-й хромосомы приводит к дефекту реанжировки генов, созревание Т- и В-лимфоцитов останавливается).

Клинические и лабораторные признаки ТКИД подробно описаны в литературе [12]. Среди них выделяют осложнения после вакцинации БЦЖ вплоть до диссеминированной инфекции, рецидивирующий микоз кожи и слизистых, кожную сыпь неясной этиологии, тяжелые формы вирусных инфекций (герпетической, аденовирусной, цитомегаловирусной инфекции, вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ)) [12].

Одним из наименее изученных кожных проявлений ПИДС является гранулематозный дерматит, с которого может дебютировать ПИДС, в частности **X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (ХЛП)**, представленный двумя типами: ХЛП1 и ХЛП2, причинами которых служат мутации в генах *SH2D1A* и *XIAP* соответственно [7]. ХЛП2 — комбинированное ПИДС, характеризуется атипичной реакцией на ВЭБ-инфекцию, вследствие чего развиваются гемофагоцитоз, дисгаммаглобулинемия, аутоиммунные заболевания и, в зависимости от типа, злокачественная лимфопролиферация [7].

Надо помнить, что, помимо дебюта ХЛП2 с дерматитом, настаивающим признаком ПИДС может стать и осложнение в виде местной реакции при вакцинации БЦЖ (БЦЖит) [7]. БЦЖит встречается при разных первичных иммунодефицитах: при X-клеточных дефектах (ТКИД, другие комбинированные ПИДС); при дефектах фагоцитоза (хроническая гранулематозная болезнь); при дефектах пу-

тей ИЛ-12, ИФН- $\gamma$  (*IFNGR1*, *IFNGR2*, *IL12B*, *IL12RB1*, *STAT1*, *TYK2*, *NEMO*); при дефектах дендритных клеток (*GATA2*, *IRF8*) [12].

**Синдром атаксии-телеангиоэктазии (синдром Луи-Бар)** (аутосомно-рецессивный тип наследования, дефект гена *ATM*) — впервые был описан в 1941 г. во Франции [1]. Встречается у новорожденных с частотой 1:40 000 [1], одинаково поражает мальчиков и девочек. Ключевые клинико-лабораторные признаки синдрома атаксии-телеангиоэктазии описаны подробно в литературе [12, 13]. К кожным проявлениям относятся телеангиоэктазии [12], а также необычные кожные проявления в виде липоидного некробиоза [13].

### ПРЕИМУЩЕСТВЕННО КЛЕТОЧНЫЕ ДЕФЕКТЫ ИММУНИТЕТА

**Синдром Ди Джорджи** (гипоплазия/аплазия тимуса, паразитовидных желез) — аутосомно-рецессивное заболевание, встречается с частотой от 1:3000 до 1:6000 [12], проявляется в первый год жизни независимо от пола. К наиболее ярким клиническим признакам относятся диспластические черты лица, аномальные ушные раковины, гипертелоризм, широкая переносица, «рыбий рот», пороки развития неба [12]. Летальность в первые полгода жизни достигает 85% [1].

**Хронический слизисто-кожный кандидоз (синдром аутоиммунной полиэндокринопатии)** — встречается с частотой от 1:9000 до 1:25 000 [1], наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Принято считать, что он связан с мутацией гена *AIRE-1* (autoimmune regulator) на длинном плече 21-й хромосомы [1], имеет критическое значение для развития аутоиммунных заболеваний. Мутация гена *AIRE-1* приводит к нарушению экспрессии органоспецифических аутоантигенов в тимусе в период формирования Т-лимфоцитов, что приводит, в свою очередь, к нарушению ауторегуляции и развитию аутоиммунных заболеваний [12]. К тому же отмечается избирательный Т-клеточный дефицит в отношении грибов рода *Candida* [12]. Проявляется в первый год жизни независимо от пола [1]. К клиническим проявлениям относятся кожно-слизистый кандидоз, онихомикоз, частые бактериальные инфекции кожи, эктодермальная дисплазия (тотальный кариез, алопеция), витилиго [12]. Прогноз определяется тяжестью состояния, которое зависит от тяжести бактериальных инфекций, наличия эндокринопатий, аутоиммунной патологии. Как правило, средняя продолжительность жизни больных составляет 20 лет [1].

### СИНДРОМЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ АНТИТЕЛ (ГУМОРАЛЬНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ)

**Болезнь Брутона (X-сцепленная агаммаглобулинемия, наследственная агаммаглобулинемия)** — X-сцепленное заболевание, в основе которого лежит мутация гена *Btk* на X-хромосоме, приводящая к дефициту фермента тирозинкиназы, что замедляет пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, встречается с частотой 1–5:1 000 000 [1]. Клинические проявления возникают в первые 2 года жизни, болеют исключительно лица мужского пола [1]. Основные клинические и лабораторные проявления описаны в литературе [12]. К проявлениям со стороны кожи относятся гнойные инфекции кожи и мягких тканей (фурункулез, абсцессы, флегмоны) [12]. При ранней диагностике и проведении регулярной заместительной терапии прогноз у таких больных относительно благоприятный [1].

**Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН)** — встречается с частотой от 1:50 000 до 1:200 000 [1]. Могут отмечаться разные типы наследования: аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный, Х-сцепленный, спорадические случаи [1]. Причина заболевания до конца неизвестна: предполагают дефект генов на 6-й хромосоме, кодирующих белки, вовлеченные в В-лимфопоэз (BAFF, CD19<sup>+</sup>, ICOS) [7], что сопровождается нарушением созревания В-лимфоцитов в клетки, синтезирующие антитела (плазматические клетки) [1]. Проявляется в любом возрасте с пиками в раннем возрасте, в 6–10 и 26–30 лет, страдают оба пола [1]. К кожным проявлениям относятся гнойные инфекции кожи и мягких тканей (фурункулез, абсцессы, флегмоны) [11]. При схожести ключевых симптомов с болезнью Бругтона ОВИН имеет отличия от последней: это повышенная частота лимфом, аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, аутоиммунная тромбоцитопения, артрит, тиреоидит), чем часто и определяется прогноз ОВИН. При возможности проведения регулярной заместительной терапии прогноз относительно благоприятный [1].

#### ДЕФЕКТЫ ФАГОЦИТОЗА

**Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ, болезнь Гуда — Бриджа — Берендеса)** — имеет Х-сцепленный и аутосомно-рецессивный типы наследования. В основе заболевания лежит мутация гена *CYBB (gp91phox)*, что приводит к дефекту продукции активных радикалов кислорода, неспособности фагоцитов уничтожать фагоцитированные бактерии, незавершенному фагоцитозу. Проявляется в первые недели и месяцы жизни, чаще страдают лица мужского пола [1]. К проявлениям со стороны кожи относятся гнойные инфекции кожи и подкожной клетчатки (флегмоны, абсцессы), БЦЖиты. Характерна малая чувствительность к антибиотикотерапии, часто развиваются гнойные лимфадениты [12]. Прогноз зависит от сроков дебюта заболевания (длительность жизни дольше при развившейся симптоматике после года), половина пациентов доживают до 30–40 лет [3]. У взрослых на протяжении всей жизни сохраняется склонность к угрожающим жизни бактериальным инфекциям [3].

**Синдром Джоба (синдром гипериммуноглобулинемии Е)** — встречается очень редко, проявляется в любом возрасте начиная с рождения независимо от пола [1]. На сегодняшний день причина заболевания до конца неизвестна [1]: предполагается роль дефекта гена *TUK2*, кодирующего тирозинкиназу 2, что создает дефект сигнального пути цитокинов и нарушение Th<sub>1</sub> [7]. У многих больных отмечается аномальный хемотаксис [7]. Поэтому данный синдром не вписывается в границы только клеточного, гуморального или фагоцитарного дефекта. К кожным проявлениям относятся рецидивирующие «холодные» абсцессы кожи и мягких тканей, атопический дерматит с рождения, резистентный к терапии, кандидомикоз [12]. Пациенты имеют характерный *habitus* [7]. Отсроченный прогноз неблагоприятный, главной причиной фатального исхода становятся инфекции: бактериальные (стафилококковая и стрептококковая) и грибовые (аспергиллез) [1].

#### ДЕФЕКТЫ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

**Наследственный ангионевротический отек** — одно из наиболее известных состояний, встречается с частотой 1:50 000, имеет аутосомно-доминантный тип наследования независимо от пола. Дебют, как правило, наступает

в возрасте от 2 до 10 лет, но возможен в среднем и даже в пожилом возрасте [1]. Причина заболевания хорошо изучена и заключается в мутации гена С1-ингибитора *C1NH* (11-я хромосома), что приводит к неконтролируемой протеазной активности и высвобождению брадикинина [7]. Для заболевания характерен отягощенный анамнез в семье (отеки разнообразной локализации, эпизоды смертей родственников от отека гортани). Течение заболевания может ухудшаться в пубертатный период, во время беременности, на фоне приема эстрогенсодержащих препаратов. Выявляемые при осмотре отеки конечностей плотные, тестоватые, не сопровождаются зудом, не купируются H<sub>1</sub>-гистаминовыми блокаторами и глюкокортикостероидами, уходят медленно (за 48–72 ч). При иммунологическом исследовании определяется снижение С2-, С4-компонентов компонента, количества и функциональной активности С1-ингибитора. Прогноз заболевания во многом зависит от локализации отеков: в случае отека гортани возможна асфиксия [1].

В целом проявления ПИДС ассоциируются с 12 признаками (при наличии двух и более признаков необходима консультация иммунолога) [1, 3, 7, 12]:

- 1) первичные иммунодефициты в семейном анамнезе;
- 2) 8 и более гнойных отитов в течение года;
- 3) 2 и более тяжелых синуситов в течение года;
- 4) 2 и более пневмоний в течение года;
- 5) антибактериальная терапия более 2 мес.;
- 6) осложнения вакцинации живыми вакцинами;
- 7) нарушения переваривания в период грудного возраста;
- 8) рецидивирующие глубокие абсцессы;
- 9) 2 и более генерализованных инфекций;
- 10) персистирующий кандидоз у детей старше года;
- 11) хроническая реакция «трансплантат против хозяина»;
- 12) атипичные инфекции.

Таким образом, врачу следует заподозрить ПИДС в случаях, когда имеют место дерматологические проявления, плохо поддающиеся стандартной терапии, в сочетании с тяжелыми инфекциями и/или неинфекционными поражениями различных органов.

#### Диагностика ПИДС

Залогом благоприятного прогноза заболевания является его ранняя диагностика, при этом основная роль в подозрении и выявлении ПИДС принадлежит педиатрам. Одним из важнейших условий в постановке диагноза ПИДС является качественно собранный семейный анамнез. Так,стораживающими факторами для врача должны стать: наличие в семье и среди близких родственников детских смертей от инфекций (особенно мальчиков) [7], практикующиеся в роду близкородственные браки. При физикальном обследовании часто обращает на себя внимание отставание в физическом развитии (на фоне рецидивирующих инфекций, синдрома мальабсорбции). Для пациентов с дефектом гуморального иммунитета характерна гипоплазия периферических лимфоузлов и миндалин. С другой стороны, пациенты с аутоиммунным лимфопрлиферативным синдромом и некоторыми аутовоспалительными синдромами имеют выраженную лимфопролиферацию. Отсутствие тени тимуса при рентгенологическом исследовании грудной клетки свидетельствует о дефекте Т-лимфоцитарного звена иммунитета.



**Рисунок.** Краткая схема количественного определения ДНК TREC и KREC методом мультиплексной ПЦР в реальном времени

**Figure.** A brief scheme presenting quantitative determination of TREC and KREC DNA by multiplex real-time PCR method

Диагностика ПИДС, как правило, проходит в несколько этапов [14, 15]:

I этап — идентификация пациента с повышенной восприимчивостью к инфекционным заболеваниям.

II этап — исключение ЛОР-патологий, персистирующих вирусов, патологии со стороны ЖКТ.

III этап — иммунологический скрининг:

1) количественное определение ДНК TREC (T-рецепторные эксцизионные кольца — T-cell Receptor Excision Circles) и KREC (каппа-делеционные рекомбинационные эксцизионные кольца — Kappa-deleting Recombination Excision Circle);

2) определение уровней сывороточных иммуноглобулинов — IgA, IgM, IgG.

IV этап — углубленное иммунологическое обследование.

V этап — генетическое исследование (определение дефекта).

Для окончательной верификации диагноза ПИДС необходимо проведение иммунологических тестов в специализированных лабораториях, однако нередко простые и доступные каждому врачу методы лабораторной диагностики позволяют заподозрить ПИДС на амбулаторном этапе. Так, стойкая лимфопения в общем анализе крови (снижение количества лимфоцитов менее  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ), особенно у детей младшего возраста, как правило, является признаком ПИДС с поражением клеточного звена иммунитета. Значительное снижение  $\gamma$ -фракции глобулинов (менее 6%) при проведении электрофореза общего белка в биохимическом анализе крови свидетельствует о нарушении синтеза сывороточного IgG. Специальные лабораторные методы, необходимые для диагностики иммунодефицитных состояний, включают оценку функционирования гуморального и клеточного иммунитета, системы комплемента, исследование фагоцитоза и белков воспалительных реакций. При оценке иммунологических тестов важно ориентироваться на возрастные нормы (особенно у детей 1-го года жизни), а также помнить, что отсутствие изменений в иммунограмме при наличии соответствующей клиники не дает основания исключить ПИДС [7, 16].

Относительно недавно в арсенале лабораторной диагностики иммунитета появилась доступная методика, определяющая снижение количества T- и В-лимфоцитов

на основе измерения уровней TREC и KREC, являющихся побочными продуктами рекомбинации генов T- и В-клеточных рецепторов. В процессе созревания T- и В-лимфоцитов в тимусе и костном мозге происходит формирование клеточных рецепторов посредством перестройки генов в цепи ДНК с целью создания уникального участка, распознающего антиген. Во время каждой такой перестройки из цепи вырезается участок, образующий эксцизионное кольцо. После созревания зрелые лимфоциты, содержащие в ядрах TREC или KREC, направляются в лимфатические узлы и кровоток. Кольца TREC сопровождают созревание практически всех T-лимфоцитов, KREC — всех В-лимфоцитов и, таким образом, могут служить маркерами их количества [14]. Снижение количества TREC и KREC в крови свидетельствует о наличии иммунодефицитных состояний, выявление которых позволяет разработать эффективную программу мониторинга и постнатального сопровождения детей [15, 16].

Уровни TREC и KREC могут быть оценены с помощью набора реагентов «ИММУНО-БИТ» (АББ-тест, Россия) для количественного определения ДНК TREC и KREC методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Анализ может быть проведен как с использованием цельной крови, так и с использованием ДНК, полученной из сухих пятен крови, собираемых в ходе национальной программы скрининга новорожденных (см. рисунок) [14]. Этот надежный и недорогой метод иммунологического обследования с успехом применяется в США и Европе как у новорожденных в рамках неонатального скрининга, так и у детей и взрослых с целью первичной оценки иммунитета [17–19].

Сегодня количественный анализ TREC и KREC в сухих пятнах крови на картах неонатального скрининга (картах Гатри) стал методом выбора для неонатального скрининга ПИДС в Российской Федерации и за рубежом. В июне 2021 г. правительством РФ принято решение о расширении с 2023 г. программы массового скрининга новорожденных в РФ с 5 до 36 заболеваний. В список дополнительных заболеваний для проведения неонатального скрининга вошли и ПИДС. Ранняя диагностика иммунных патологий до манифестации клинических проявлений поможет выделить группу риска новорожденных, требующих специального диспансерного наблюдения для ран-

него начала терапии и/или профилактики, что позволит снизить уровень младенческой смертности и инвалидизации [20, 21].

В настоящее время широко внедряются в практику методы молекулярно-генетического обследования пациентов и членов их семей, что позволяет окончательно подтвердить диагноз ПИДС и определить прогноз течения заболевания и объем лечения.

## Выводы

1. Кожные проявления ПИДС характерны для большинства иммунодефицитных состояний. Появление таких симптомов указывает на возможное наличие иммунных дефектов.
2. Включение диагностики ПИДС в федеральную программу неонатального скрининга позволит выявлять дефекты иммунной системы до начала их клинических проявлений.
3. Раннее выявление иммунокомпрометированных младенцев позволит применить современные протоколы лечения, обеспечивающие высокую выживаемость пациентов, и снизить показатели младенческой и детской смертности и инвалидизации детей.

## Литература

1. Тузанкина И.А., Дерябина С.С., Болков М.А. и др. Первичные иммунодефициты в раннем возрасте. М.; 2018.
2. Bruton O.C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952;9(6):722–728. PMID 14929630.
3. Корсунский И.А., Гордукова М.А., Козлов И.Г. и др. Клинические и эпидемиологические аспекты первичных иммунодефицитных состояний и их раннего обнаружения. *Медицинская иммунология*. 2017;19(5):505–512. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-505-512.
4. Zhang Q., Frange P., Blanche S., Casanova J.L. Pathogenesis of infections in HIV-infected individuals: insights from primary immunodeficiencies. *Curr Opin Immunol*. 2017;48:122–133. DOI: 10.1016/j.coi.2017.09.002.
5. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24–64. DOI: 10.1007/s10875-019-00737-x.
6. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A. et al. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. *J Clin Immunol*. 2021;41(3):666–679. DOI: 10.1007/s10875-021-00980-1.
7. Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2016;3(1):52–58. DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58.
8. Кожин А.А., Попова В.А., Пузикова О.З. и др. Особенности функционального состояния детей групп экологического риска, аспекты их иммунного статуса и возможности восстановительной терапии. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2019;1(56):28–36.
9. Фролова Э.В., Гмошинский И.В., Лысыков Ю.А. и др. Диагностика аллергической энтеропатии у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2001;80(2):19–22.
10. Чурюкина Э.В., Сизякина Л.П., Ващенко Т.Б. Эффективность и безопасность интерлейкина-2 в комплексном лечении больных гормонозависимой бронхиальной астмой тяжелого течения. *Российский аллергологический журнал*. 2006;4:17–21.
11. Чурюкина Э.В., Ващенко Т.Б., Сизякина Л.П. Оценка эффективности и безопасности ронколейкина в комплексном лечении больных гормонозависимой бронхиальной астмой тяжелого течения. *Terra Medica Nova*. 2004;4(36):18.
12. Барычева Л.Ю. Клинико-эпидемиологическая картина первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020;19(4):97–98.

13. Голоусенко И.Ю. Необычные кожные проявления при атакии–телеангиоэктазии (синдром Луи-Бар). *Фарматека*. 2016;S(2):14–16.
14. Гордукова М.А., Оскорбин И.П., Мишукова О.В. и др. Разработка набора реагентов для количественного определения молекул ДНК TREC и KREC в цельной крови и сухих пятнах крови методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени. *Медицинская иммунология*. 2015;17(5):467–478. DOI: 10.15789/1563-00625-2015-5-467-478.
15. Корсунский И.А., Кудлай Д.А., Продеус А.П. и др. Неонатальный скрининг на первичные иммунодефицитные состояния и T-/B-клеточные лимфопении как основа формирования групп риска детей с врожденными патологиями. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2020;99(2):8–15. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-8-15.
16. Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А. и др. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов. Красноярск: Поликор; 2021.
17. Savchenko A.A., Tikhonova E., Kudryavtsev I. et al. TREC/KREC Levels and T and B Lymphocyte Subpopulations in COVID-19 Patients at Different Stages of the Disease. *Viruses*. 2022;14(3):646. DOI: 10.3390/v14030646.
18. Kudlay D., Kofiadi I., Khaitov M. Peculiarities of the T Cell Immune Response in COVID-19. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(2):242. DOI: 10.3390/vaccines10020242.
19. Образцов И.В., Федорова Л.А., Продеус А.П. и др. Референсные значения концентрации TREC и KREC у детей и подростков в возрасте 1–17 лет. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2021;100(6):38–45. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-6-38-45.
20. Корсунский И.А., Гордукова М.А., Смирнова А.С. и др. Целесообразность неонатального скрининга первичных иммунодефицитных состояний. *РМЖ*. 2018;9:29–32.
21. Корсунский И.А., Продеус А.П., Румянцев А.Г. и др. Скрининг новорожденных на первичные иммунодефициты и группу риска иммунорегуляторных расстройств, требующих диспансерного наблюдения. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2019;98(3):49–54. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-49-54.

## References

1. Tuzankina I.A., Deryabina S.S., Bolkov M.A. et al. Primary immunodeficiencies at an early age. М.; 2018 (in Russ.).
2. Bruton O. C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952;9(6):722–728. PMID 14929630.
3. Korsunskiy I.A., Gordukova M.A., Kozlov I.G. et al. Clinical and epidemiological aspects of primary immunodeficiency diseases (pid) and early diagnosis options. *Meditinskaya immunologiya*. 2017;19(5):505–512 (in Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-505-512.
4. Zhang Q., Frange P., Blanche S., Casanova J.L. Pathogenesis of infections in HIV-infected individuals: insights from primary immunodeficiencies. *Curr Opin Immunol*. 2017;48:122–133. DOI: 10.1016/j.coi.2017.09.002.
5. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24–64. DOI: 10.1007/s10875-019-00737-x.
6. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A. et al. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. *J Clin Immunol*. 2021;41(3):666–679. DOI: 10.1007/s10875-021-00980-1.
7. Shcherbina A.Yu. Masks of primary immunodeficiency disorders: diagnostic and therapeutic problems. *The Russian journal of pediatric hematology and oncology*. 2016;3(1):52–58 (in Russ.). DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58.
8. Kozhin A.A., Popova V.A., Puzikova O.Z. et al. Features of the functional state of children at environmental risk, aspects of their immune status and the possibility of rehabilitation therapy. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2019;1(56):28–36 (in Russ.).
9. Frolova E.V., Gmoshinsky I.V., Lysikov Yu.A. et al. Diagnosis of pediatric allergic enteropathy. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2001;80(2):19–22 (in Russ.).
10. Churyukina E.V., Sizyukina L.P., Vashchenko T.B. Efficacy and safety of interleukin-2 in the complex treatment of patients with severe hormone-dependent bronchial asthma. *Russian journal of allergy*. 2006;4:17–21 (in Russ.).

11. Churyukina E.V., Vashchenko T.B., Sizyakina L.P. Evaluation of the efficacy and safety of Roncoleukin in the complex treatment of patients with severe hormone-dependent bronchial asthma. *Terra Medica Nova*. 2004;4(36):18 (in Russ.).
12. Barycheva L.Yu. Clinical presentation and epidemiology of primary immunodeficiencies in the Stavropol. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2020;19(4):97–98 (in Russ.).
13. Golousenko I.Yu. Unusual skin manifestations of ataxia-telangiectasia (Louis-Bar syndrome). *Farmateka*. 2016;S(2):14–16 (in Russ.).
14. Gordukova M.A., Oskorbin I.P., Mishukova O.V. et al. Development of real-time multiplex PCR for the quantitative determination of TRECs and KREC's in whole blood and in dried blood spots. *Meditinskaya immunologiya*. 2015;17(5):467–478 (in Russ.). DOI: 10.15789/1563-00625-2015-5-467-478.
15. Korsunsky I.A., Kudlay D.A., Prodeus A.P. et al. Neonatal screening for primary immunodeficiency and wb- cell lymphopenia as the basis for the formation of risk groups for children with congenital pathologies. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2020;99(2):8–15 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-8-15.
16. Kozlov V.A., Tikhonova Ye.P., Savchenko A.A. et al. *Clinical Immunology. A practical guide for infectious disease specialists*. Krasnoyarsk: Polikor; 2021 (in Russ.).
17. Savchenko A.A., Tikhonova E., Kudryavtsev I. et al. TREC/KREC Levels and T and B Lymphocyte Subpopulations in COVID-19 Patients at Different Stages of the Disease. *Viruses*. 2022;14(3):646. DOI: 10.3390/v14030646.
18. Kudlay D., Kofiadi I., Khaitov M. Peculiarities of the T Cell Immune Response in COVID-19. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(2):242. DOI: 10.3390/vaccines10020242.
19. Obraztsov I.V., Fedorova L.A., Prodeus A.P. et al. Reference values for the concentration of trec and krec in children aged 1–17 years. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2021;100(6):38–45 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-6-38-45.
20. Korsunskiy I.A., Gordukova M.A., Smirnova A.S. et al. Feasibility of neonatal screening of primary immunodeficiency states. *RMJ*. 2018;9:29–32 (in Russ.).
21. Korsunsky I.A., Prodeus A.P., Romyantsev A.G. et al. Screening of newborns for primary immunodeficiencies and risk groups for immunoregulatory disorders requiring followup. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2019;98(3):49–54 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-49-54.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Чурюкина Элла Витальевна** — к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; руководитель Центра аллергологии, иммунологии и биологической терапии ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России; 344019, Россия, г. Ростов-на-Дону, 1-я Линия, д. 6; ORCID iD 0000-0001-6407-6117.

**Кудлай Дмитрий Анатольевич** — д.м.н., профессор кафедры фармакологии Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 24; вице-президент по внедрению новых медицинских технологий АО «ГЕНЕРИУМ»; 123112, Россия, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10; ORCID iD 0000-0003-1878-4467.

**Контактная информация:** Чурюкина Элла Витальевна, e-mail: echuryukina@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов:** Кудлай Дмитрий Анатольевич — штатный сотрудник АО «ГЕНЕРИУМ».

**Статья поступила** 04.02.2022.

**Поступила после рецензирования** 02.03.2022.

**Принята в печать** 29.03.2022.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Ella V. Churyukina** — C. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Allergic and Autoimmune Diseases of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevansky lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; Head of the Center of Allergology, Immunology and Biological Therapy, Southern District Medical Center of the Russian Federal Medical Biological Agency; 6, 1st Line, Rostov-on-Don, 344019, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6407-6117.

**Dmitry A. Kudlay** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology of the Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, bld. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; Leading Researcher of the Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology No. 71, National Research Center Institute of Immunology of the Russian Federal Medical Biological Agency; 24, Kashirskoe highway, Moscow, 115522, Russian Federation; Vice President for the Introduction of New Medical Technologies, GENERIUM JSC; 10, Testovskaya str., Moscow, 123112, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1878-4467.

**Contact information:** Ella V. Churyukina, e-mail: echuryukina@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**Conflict of interests:** Dmitry A. Kudlay is a full-time employee of GENERIUM JSC.

**Received** 04.02.2022.

**Revised** 02.03.2022.

**Accepted** 29.03.2022.



# ИММУНО-БИТ

## ЗНАТЬ, ЧТОБЫ СПАСАТЬ



КАК МИНИМУМ  
**750 000 ЧЕЛОВЕК В МИРЕ**  
СТРАДАЮТ ОТ ПИДС,  
И **90% ИЗ НИХ НЕ ЗНАЮТ**  
О СВОЕМ ДИАГНОЗЕ<sup>1</sup>

1. Abolhassani H., Azizi H. et al. (2020) Global systematic review of primary immunodeficiency registries. Expert Review of Clinical Immunology. 16:7, 717-732. (Аболхассани Х., Азизи Х. и др. (2020) Глобальный систематический обзор регистров первичного иммунодефицита. Эксперт Ревью оф Клиникал Иммуноложди. 16: 7, 717-732.)

РУ РЗН № 2021/15873 от 29.11.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.  
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Реклама



**Generium**

АО «ГЕНЕРИУМ»  
601125, Владимирская обл.,  
Петушинский район, пос. Вольгинский,  
ул. Заводская, стр. 273  
Тел./факс: +7 (495) 988-47-94

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-105-109

# Левоцетиризин в комплексном лечении больных аллергическим дерматитом

Л.С. Круглова, А.Л. Бакулев

ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

Аллергический дерматит относится к наиболее распространенным заболеваниям кожи и с точки зрения патогенеза представляет собой реакцию гиперчувствительности замедленного типа. Аллергический дерматит могут вызывать различные вещества, которые способны проникать через кожу. Описано более 3500 потенциальных контактных аллергенов. Иммунный ответ при аллергическом дерматите условно протекает через афферентную и эфферентную фазы. Лечение аллергического дерматита включает топическую, системную терапию (антигистаминные препараты) и методы физиотерапии. Представлен собственный опыт ведения пациентов с аллергическим дерматитом. Под наблюдением находилось 28 пациентов. В клинической картине преобладали эритематозные очаги, инфильтрация, везикулы, процесс сопровождался зудом. Все пациенты получали терапию левоцетиризином 5 мг/сут, топическими глюкокортикостероидами (метилпреднизолона ацепонат 1 р/сут) на протяжении 10–15 дней. В результате терапии у всех пациентов к концу 2-й недели отмечалось полное купирование симптомов. Было показано, что комплексное лечение больных с аллергическим дерматитом, включающее левоцетиризин 5 мг/сут и топические кортикостероиды, оказывает значимый эффект в отношении всех клинических симптомов, включая зуд.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** аллергический дерматит, лечение, антигистаминные препараты, левоцетиризин, визуальная аналоговая шкала, дерматологический индекс качества жизни.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Круглова Л.С., Бакулев А.Л. Левоцетиризин в комплексном лечении больных аллергическим дерматитом. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(2):105–109. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-105-109.

## Levocetirizine for the complex treatment of allergic dermatitis

L.S. Kruglova, A.L. Bakulev

Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

Allergic dermatitis is one of the most common skin diseases. Pathogenically, allergic dermatitis is a delayed hypersensitivity reaction. Allergic dermatitis is provoked by various agents that penetrate the skin. More than 3,500 potential contact allergens were described. The immune response in allergic dermatitis is conventionally characterized by two phases, afferent and efferent. Treatment for allergic dermatitis includes topical and systemic therapies (antihistamines) and physiotherapy. The authors address their experience with the management of patients with allergic dermatitis. Twenty-eight patients were enrolled. The predominant clinical manifestations were erythematous lesions, infiltration, and vesicles associated with itching. All patients received levocetirizine 5 mg daily and topical steroids (methylprednisolone acetate propionate) for 10–15 days. After 2 weeks, this treatment resulted in complete symptom relief. Complex treatment for allergic dermatitis (levocetirizine 5 mg daily and topical steroids) is effective against all clinical symptoms, including itching.

**KEYWORDS:** allergic dermatitis, treatment, antihistamines, levocetirizine, visual analogue scale, Dermatology Life Quality Index.

**FOR CITATION:** Kruglova L.S., Bakulev A.L. Levocetirizine for the complex treatment of allergic dermatitis. *Russian Medical Inquiry.* 2022;6(2):105–109 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-105-109.

## ВВЕДЕНИЕ

Аллергический дерматит относится к наиболее распространенным заболеваниям кожи и с точки зрения патогенеза представляет собой реакцию гиперчувствительности замедленного типа (IV тип аллергических реакций), опосредованную сенсибилизированными лимфоцитами. В отличие от простого контактного дерматита, при котором раздражающий фактор у любого человека при воздействии на кожу может вызвать сыпь и при этом не активируется иммунная система, аллергический контактный дерматит возникает только у лиц с повышенной чувствительностью, имеющих специфичные к данному веществу Т-лимфоциты [1].

## АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ КОНТАКТНЫЙ ДЕРМАТИТ: ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Аллергический дерматит могут вызывать различные вещества, которые способны проникать через кожу, при этом описано более 3500 потенциальных контактных аллергенов (табл. 1) [2].

Аллергическая реакция развивается при повторных контактах (в течение 10–14 дней), при этом контакт с потенциальным контактным аллергеном может продолжаться длительное время (до нескольких лет), прежде чем разовьется аллергическая реакция, что обусловлено развитием чувствительности замедленного типа или изменением реактивности организма. В клинической практике, как прави-

**Таблица 1.** Вещества, наиболее часто вызывающие аллергический контактный дерматит [2]**Table 1.** Agents most commonly provoking allergic contact dermatitis [2]

Группа веществ Group of agents	Потенциальные контактные аллергены Potential contact allergens
Металлы / Metals	Никель, кобальт, хром / Nickel, cobalt, chrome
Местные лекарственные средства / Topical medications	Антибиотики, анестетики, формальдегид и другие консерванты, ланолин, масла Antibiotics, anesthetics, formaldehyde and other preservatives, lanoline, oils
Косметика и парфюмерия / Cosmetics and perfumes	Перуанский бальзам, ароматизирующие вещества / Peru balsam, fragrances
Детергенты, мыло, консерванты, дезинфицирующие вещества Detergents, soap, preservatives, disinfectants	Химические вещества, в том числе формальдегид / Chemicals (including formaldehyde)
Резина и резиновые изделия / Rubber and rubber products	Латексные перчатки, обувь, шины, игрушки, презервативы Latex gloves, shoes, tires, toys, condoms
Краски для волос, лаки / Hair dyes, lacquer	Парафенилендиамин, сульфат и хлорид кобальта Paraphenylenediamine, cobalt sulfate and chloride
Синтетический клей, адгезивы / Synthetic glue, adhesives	Эпоксидный клей, эпоксидная, фенолформальдегидная, акриловая смолы Epoxide glue, epoxide, phenol formaldehyde, or acrylic resin

ло, отмечается повышенная чувствительность к одному определенному потенциальному контактному аллергену, хотя может наблюдаться и поливалентная аллергическая реакция.

Сенсибилизация к потенциальному контактному аллергену происходит при его попадании на кожу с последующим связыванием с тканевыми белками, в состав которых входят лизин и цистеин ( $\epsilon$ -аминогруппа лизина или тиоловая SH-группа цистеина), с образованием полноценного антигена — гаптена. В дальнейшем антиген захватывают клетки Лангерганса, и его фрагменты представляются Т-лимфоцитам. Активированные клетки Лангерганса и Т-лимфоциты синтезируют провоспалительные цитокины, участвующие в формировании иммунного ответа и воспалительной реакции. Таким образом, иммунный ответ при аллергическом дерматите условно протекает через афферентную и эфферентную фазы [3]. Так, афферентная фаза характеризуется формированием гаптенных и первичным контактом с кожей с последующей стимуляцией эпидермоцитов, которые экспрессируют молекулы адгезии (ICAM-1), продуцируют провоспалительные цитокины (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) и хемокины (IP-10, MCP-1, RANTES, CCL18). В эпидермальных слоях гаптены связываются с клеточными белками на поверхности клеток Лангерганса, образуя иммунные комплексы «гаптен — пептид» [4, 5]. В дальнейшем данные клетки мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где происходит представление комплекса антигена и молекул гистосовместимости МНС II класса наивным Т-лимфоцитам [6, 7], которые и дифференцируются в эффекторные Т-лимфоциты, специфичные для определенного антигена.

Эффекторная фаза характеризуется появлением клинических симптомов, которые формируются после повторного контакта потенциального контактного аллергена с кожей. При этом наблюдается синтез эндогенных гликолипидов, которые презентуются дендритными клетками с высвобождением ИЛ-4 и вовлечением в процесс В-лимфоцитов. Данная фаза характеризуется синтезом специфических иммуноглобулинов класса М, которые активи-

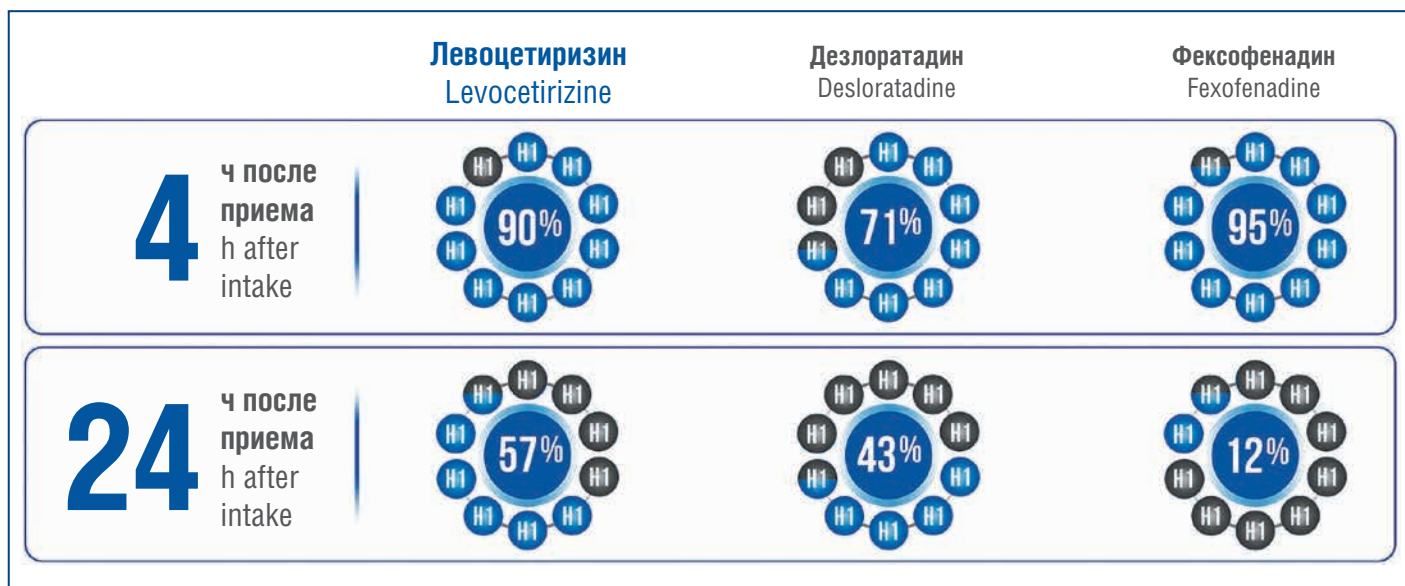
руют систему комплемента с высвобождением из тучных клеток и эндотелиоцитов провоспалительных и хемотаксических факторов. В дальнейшем отмечаются активация антиген-специфических эффекторных Т-лимфоцитов и пролиферация Т-клеток памяти, которые мигрируют в место контакта кожи с гаптенем и взаимодействуют с антиген-презентирующими клетками. В свою очередь, данные механизмы регулируются клеточным звеном иммунитета (регуляторные Т- и В-лимфоциты, естественные киллерные Т-клетки) [5].

Сформировавшиеся Т-клетки памяти обеспечивают пожизненный или очень длительный иммунитет и активируются при повторном контакте с потенциальным контактным аллергеном, что способствует быстрой инфльтрации клетками-эффекторами, развитию аллергической реакции замедленного типа и формированию клинических симптомов [8].

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Лечение аллергического дерматита включает топическую терапию (глюкокортикостероиды и ингибиторы кальциневрина), системную терапию и методы физиотерапии (например, ПУВА-терапию).

Системная терапия представлена антигистаминными препаратами, например левоцетиризином. Левоцетиризин, R-энантиомер цетиризина, относится ко 2-му поколению антигистаминных средств [9], он обладает высоким сродством и селективной антагонистической активностью в отношении гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов и оказывает ингибирующее действие на хемотаксис эозинофилов [10]. В доклинических и клинических исследованиях было показано, что левоцетиризин быстро и надежно связывается с H<sub>1</sub>-рецепторами [9]. M.S. Benedetti et al. [11] в исследовании с участием здоровых добровольцев изучали фармакокинетику левоцетиризина при однократном пероральном приеме в дозе 5 мг. Авторы установили, что лекарственное средство быстро и полностью всасывалось. Время достижения максимальной концентрации ( $t_{max}$ ) в плазме крови



**Рисунок.** Занятость  $H_1$ -рецепторов антигистаминными препаратами 2-го поколения [13]

**Figure.** Binding of 2<sup>nd</sup> generation antihistamines and  $H_1$  receptors [13]

составляло  $0,75 \pm 0,5$  ч, максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме крови —  $0,27 \pm 0,04$  мкг/мл, период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) —  $7,05 \pm 1,54$  ч. Средний объем распределения в терминальную фазу при пероральном приеме ( $V_z/F$ ) составил  $0,33 \pm 0,02$  л/кг, что указывает на то, что распределение левоцетиризина было ограниченным. Связывание с белками плазмы крови составило 96,1% через 1 ч после перорального приема препарата. Левоцетиризин не ингибирует изоферменты CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, гликопротеин P [12]. Основными путями метаболизма левоцетиризина являются окисление (гидроксилирование, о-деалкилирование, п-окисление, п-деалкилирование), глюкуроконъюгирование, конъюгация с таурином или глутатионом, образование меркаптуровых кислот. В исследовании с участием здоровых добровольцев установлено, что с мочой выводится в среднем 85,4% от принятой дозы левоцетиризина, тогда как с калом — в среднем 12,9% [11].

По данным ряда авторов, левоцетиризин способен дольше оккупировать места связывания  $H_1$ -рецептора с гистамином, чем другие антигистаминные препараты 2-го поколения (см. рисунок) [12–14].

Левоцетиризин в настоящее время выпускается в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой 5 мг или в форме капель для приема внутрь (в 1 мл содержится 5 мг левоцетиризина дигидрохлорида). Показаниями для назначения левоцетиризина являются симптомы круглогодичного и сезонного аллергических ринитов и аллергического конъюнктивита, поллиноз, крапивница и другие аллергические дерматозы, сопровождающиеся зудом и высыпаниями, что явилось обоснованием его назначения пациентам с аллергическим дерматитом. Представляем собственный опыт ведения данной категории пациентов.

## СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Под наблюдением находилось 28 пациентов в возрасте от 18 до 57 лет с диагностированным аллергическим

**Таблица 2.** Клиническая характеристика пациентов

**Table 2.** Clinical characteristics of the patients

Параметр Parameters	Характеристика Characteristics
Возраст, лет / Age, years	34,2±5,3
Пол, n (%): / Gender, n (%): женский / female мужской / male	17 (60,7) 11 (39,3)
Провоцирующий фактор, n (%): / Trigger, n (%): детергенты / detergents дезинфицирующие средства / disinfectants краска для волос / hair dyes никель / nickel акриловая смола / acrylic resin перуанский бальзам / peru balsam	8 (28,6) 7 (25) 6 (21,4) 3 (10,7) 3 (10,7) 1 (3,6)
Длительность заболевания, недель Disease duration, weeks	2,6±1,1
Сопутствующая аллергия в анамнезе, n (%): Allergic comorbidities, n (%): атопический дерматит / atopic dermatitis поллиноз / hay fever аллергический ринит / allergic rhinitis аллергический конъюнктивит / allergic conjunctivitis бронхиальная астма / asthma	8 (28,6) 4 (14,3) 3 (10,7) 3 (10,7) 1 (3,6)

дерматитом (табл. 2). В клинической картине преобладали эритематозные очаги, инфильтрация, везикулы, процесс сопровождался зудом. Все пациенты получали левоцетиризин (Супрастинекс®) 5 мг 1 р/сут внутрь и топические глюкокортикостероиды (метилпреднизолон ацепонат 1 р/сут) на протяжении 10–15 дней. Эффективность лечения оценивалась по 3-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и дерматологическому индексу качества жизни пациентов (ДИКЖ) со шкалой от 0 до 30 баллов. Чем выше ДИКЖ, тем более негативно заболевание сказывается на качестве жизни. Стати-

**Таблица 3.** Динамика показателей ВАШ и ДИКЖ на фоне проводимой терапии  
**Table 3.** Changes in the VAS and DLQI scores after treatment

Параметр Parameter	До терапии Before treatment	Через 5 дней After 5 days	Через 10 дней After 10 days	Через 15 дней After 15 days
<b>ВАШ, баллов:</b> / VAS, score:				
эритема / erythema	2,6±0,1	1,1±0,4*	0,4±0,1*	0*
инфильтрация / infiltration	2,5±0,2	1,3±0,2*	0,5±0,2*	0,1±0,1*
везикулы / vesicles	1,3±0,6	0,5±0,8*	0,3±0,1*	0*
зуд / itching	2,6±0,2	0,8±0,2*	0,1±0,1*	0*
<b>Общий балл по ВАШ / Overall VAS</b>	9,1±0,7	3,9±0,3*	1,3±0,2*	0,2±0,1*
<b>ДИКЖ, баллов / DLQI, score</b>	13,5±2,4	7,1±1,1*	4,2±0,4*	2,3±0,1*

**Примечание.** ВАШ — визуальная аналоговая шкала, ДИКЖ — дерматологический индекс качества жизни, \* — достоверное различие с показателем до терапии ( $p < 0,01$ ).

**Note.** VAS, visual analogue scale; Dermatology Life Quality Index, Dermatology Life Quality Index; \*, significant differences vs. before treatment ( $p < 0.01$ ).

стическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистической программы Statistica 10 и стандартных методов статистической обработки. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

В результате терапии у всех пациентов к концу 2-й недели отмечалось полное купирование симптомов (табл. 3). Следует отметить, что уже через 5 дней лечения показатель эритемы по ВАШ снизился на 57,7%, инфильтрации — на 48,4%, везикул — на 61,5%, при этом общий показатель по ВАШ снизился на 57,1%. Через 10 дней показатель эритемы по ВАШ снизился на 84,6%, инфильтрации — на 79,8%, везикул — на 76,9%, при этом общий показатель по ВАШ снизился на 85,7%. В отношении зуда также отмечалась выраженная положительная динамика по ВАШ: через 5 дней терапии зуд уменьшился на 69,3%, через 10 дней — на 96,2%, к концу лечения зуд отсутствовал у всех пациентов. Качество жизни улучшилось с улучшением клинической картины аллергического дерматита: через 5 дней ДИКЖ снизился на 47,3%, через 10 дней — на 68,9% и к концу лечения — на 82,9%.

Таким образом, комплексное лечение больных с аллергическим дерматитом, включающее левосетиризин 5 мг/сут и топические глюкокортикостероиды, в нашем исследовании показало 100% эффект в отношении всех клинических симптомов, включая зуд.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аллергический дерматит относится к распространенным кожным заболеваниям и развивается в ответ на действие триггерных факторов у лиц с повышенной чувствительностью и имеющих специфические к данному веществу Т-лимфоциты. Стандартом терапии пациентов с аллергическим дерматитом является применение антигистаминных препаратов и топических глюкокортикостероидов. Учитывая данные научной литературы и собственный опыт, мы пришли к выводу, что антигистаминные препараты 2-го поколения имеют преимущество перед препаратами 1-го поколения. Левосетиризин, наряду с высокой селективной антагонистической активностью по отношению к  $H_1$ -рецепторам, способен дольше, чем другие антигистаминные препараты 2-го поколения, занимать места связывания  $H_1$ -рецептора с гистамином, что обосновывает его применение в комплексной терапии больных аллергическим дерматитом.

## Литература / References

- Lazarov A. Sensitization to acrylates is a common adverse reaction to artificial fingernails. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(2):169–174. DOI: 10.1111/j.1468–3083.2006.01883.x.
- Hillen U., Grabbe S., Uter W. Patch test results in patients with scalp dermatitis: analysis of data of the Information Network of Departments of Dermatology. *Contact Dermatitis.* 2007;56(2):87–93. DOI: 10.1111/j.1600–0536.2007.01000.x.
- Gober M.D., Gaspari A.A. Allergic contact dermatitis. *Curr Dir Autoimmun.* 2008;10:1–26. DOI: 10.1159/000131410.
- Kaplan D.H., Igyártó B.Z., Gaspari A.A. Early immune events in the induction of allergic contact dermatitis. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(2):114–124. DOI: 10.1038/nri3150.
- Martin S.F. New concepts in cutaneous allergy. *Contact Dermatitis.* 2015;72(1):2–10. DOI: 10.1111/cod.12311.
- Vocanson M., Hennino A., Rozières A. et al. Effector and regulatory mechanisms in allergic contact dermatitis. *Allergy.* 2009;64(12):1699–1714. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02082.x.
- Nassau S., Fonacier L. Allergic Contact Dermatitis. *Med Clin North Am.* 2020;104(1):61–76. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.08.012.
- Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А., ред. Аллергические болезни: диагностика и лечение. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА; 2000.
- Patterson R., Grammer L.K., Greenberger P.A., eds. Allergic diseases. Diagnosis and management. Translation from English. М.: GEOTAR-MEDITSINA; 2000 (in Russ.).
- Hair P.I., Scott L.J. Levocetirizine: a review of its use in the management of allergic rhinitis and skin allergies. *Drugs.* 2006;66(7):973–996. DOI: 10.2165/00003495-200666070-00017.
- Gillard M., Van Der Perren C., Moguevsky N. et al. Binding characteristics of cetirizine and levocetirizine to human H(1) histamine receptors: contribution of Lys(191) and Thr(194). *Mol Pharmacol.* 2002;61(2):391–399. DOI: 10.1124/mol.61.2.391.
- Benedetti M.S., Plisnier M., Kaise J. et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion of [<sup>14</sup>C]levocetirizine, the R enantiomer of cetirizine, in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;57(8):571–582. DOI: 10.1007/s002280100364.
- Devillier P., Roche N., Faisy C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of desloratadine, fexofenadine and levocetirizine: a comparative review. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(4):217–230. DOI: 10.2165/00003088-200847040-00001.
- Jáuregui I., Ferrer M., Montoro J. et al. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17 Suppl 2:41–52.
- Del Cuvillo A., Mullol J., Bartra J. et al. Comparative pharmacology of the  $H_1$  antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16 Suppl 1:3–12.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Круглова Лариса Сергеевна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии, проректор по учебной работе ФГБУ ДПО «ЦГМА»; 121359, Россия, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; ORCID iD 0000-0002-5044-5265.

**Бакулев Андрей Леонидович** — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА»; 121359, Россия, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; ORCID iD 0000-0002-1450-4942.

**Контактная информация:** Круглова Лариса Сергеевна, e-mail: [kruglovals@mail.ru](mailto:kruglovals@mail.ru).

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 03.02.2022.

**Поступила после рецензирования** 01.03.2022.

**Принята в печать** 28.03.2022.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Larisa S. Kruglova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Vice Rector for Academic Work, Central State Medical Academy; 19, build. 1A, Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5044-5265.

**Andrey L. Bakulev** — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Central State Medical Academy; 19, build. 1A, Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1450-4942.

**Contact information:** Larisa S. Kruglova, e-mail: [kruglovals@mail.ru](mailto:kruglovals@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** 03.02.2022.

**Revised** 01.03.2022.

**Accepted** 28.03.2022.

2000001195628-27.04.2022



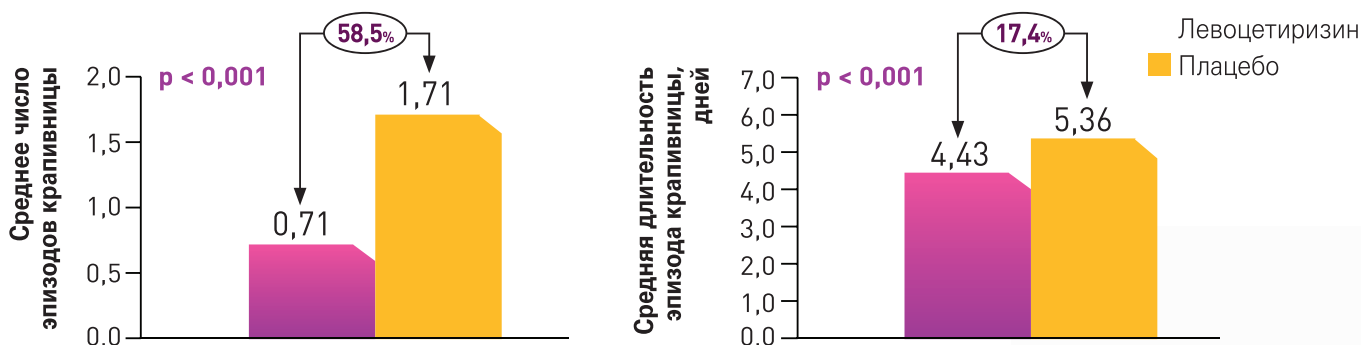
## Пациентам с жалобами на зуд показаны антигистаминные средства системного действия<sup>1-4</sup>

**Левосетиризин – высокоселективный блокатор гистаминовых рецепторов:**

- предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций<sup>5</sup>
- обладает противоэкссудативным противозудным действием<sup>5</sup>
- классифицирован как неседативный АГП в рекомендованных дозах<sup>6</sup>

**Левосетиризин входит в федеральные клинические рекомендации РФ по atopическому дерматиту, экземе, крапивнице (проект)<sup>2-4</sup>**

Профилактический прием левосетиризина в дозе 0,125 мг/кг (5 капель) 2 раза в сутки снижал долю детей с atopическим дерматитом, у которых развивалась крапивница, среднее число эпизодов и их длительность<sup>7</sup>



Участники исследования – дети с atopическим дерматитом в возрасте от 12 до 24 месяцев (n=510)

**Хлоропирамин** входит в российские клинические рекомендации по лечению проявлений аллергического и atopического дерматита и может применяться у детей с 1 месяца (раствор) и 3 лет (таблетки)<sup>1,2,8</sup>

Возможна комбинированная схема<sup>2,4,9</sup>:

- в период наиболее выраженных симптомов – **Супрастин®**
- в период уменьшения проявлений, а затем в качестве базисной длительной терапии – **Супрастинекс®**

2000001182352-31.03.2022

**Краткая инструкция:** Супрастин®. Таблетки и раствор для внутривенного и внутримышечного введения. **Показания:** крапивница, сывороточная болезнь, сезонный и круглогодичный аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, контактный дерматит, кожный зуд, острая и хроническая экзема, atopический дерматит, пищевая и лекарственная аллергия, аллергические реакции на укусы насекомых. Ангионевротический отек – для формы раствора. **Противопоказания для таблеток:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, острый приступ бронхиальной астмы, детский возраст до 3 лет, беременность и период лактации, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Для раствора:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, острый приступ бронхиальной астмы, новорожденные дети, беременность, период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы. Таблетки:** внутрь во время еды. Взрослым: по 1 табл. 3-4 раза в день. Детям от 3 до 6 лет: по 1/2 табл. 2 раза в день; от 6 до 14 лет: по 1/2 табл. 2-3 раза в день; от 14 до 18 лет: по 1 табл. 3-4 раза в день. **Ампулы.** Взрослым: рекомендуемая суточная доза – 1-2 мл в/м. Детям от 1 до 12 мес.: 0,25 мл в/м. От 1 до 6 лет: 0,5 мл в/м. От 6 до 14 лет: 0,5-1 мл в/м. Рег. уд. №: ЛП-№(000076)-(PF-RU), Рег. уд. №: ЛП-№(000101)-(PF-RU).

**Краткая инструкция:** Супрастинекс®. Таблетки и капли. **Показания:** Лечение симптомов аллергических ринитов (включая круглогодичный и сезонный аллергические риниты) и аллергического конъюнктивита, таких как зуд, чихание, заложенность носа, ринорея, слезотечение, гиперемия конъюнктивы; поллиноз; крапивница; другие аллергические дерматозы, сопровождающиеся зудом и высыпаниями. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к левосетиризину или любому другому вспомогательному веществу препарата. Терминальная стадия почечной недостаточности (КК < 10 мл/мин). **Таблетки:** детский возраст до 6 лет, непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Капли:** детский возраст до 2 лет. **Таблетки:** внутрь, во время еды или натощак. **Взрослые и дети старше 6 лет:** суточная доза составляет 1 табл. однократно. **Капли:** внутрь во время еды или натощак. Суточная доза составляет 20 капель однократно. **Дети от 2 до 6 лет:** 5 капель 2 раза в день; суточная доза – 10 капель. Рег. уд. №: ЛСР-008568/10. Рег. уд. №: ЛП-000225.

1. Клинические рекомендации «Контактный дерматит», 2020. 2. Клинические рекомендации «Атопический дерматит», 2020. 3. Клинические рекомендации «Экзема», 2021, ID:246. 4. Клинические рекомендации «Крапивница», 2019. 5. Инструкция по применению препарата Супрастинекс®, капли, таблетки. Рег. уд. №: ЛП-000225, Рег. уд. №: ЛСР-008568/10. 6. Hiraoka, K. et al (2014). Expert Opinion on Drug Safety, 14(2), 199206. 7. Simons et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007 Sep;99(3):261266. 8. Инструкция по применению препарата Супрастин®. Рег. уд. №: ЛП-№(000076)-(PF-RU), Рег. уд. №: ЛП-№(000101)-(PF-RU). 9. Тузлукова Е.Б. Опыт применения антигистаминных препаратов при atopическом дерматите у взрослых // Российский аллергологический журнал, 2014. № 1. С. 2332.



**МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН  
ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС. 121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д. 19, блок В, этаж 13  
Тел.: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

На правах рекламы

# 17

## НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ  
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 12–14 ОКТЯБРЯ 2022

МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
ВЫСТАВОЧНЫЙ  
ЦЕНТР  
«КРОКУС ЭКСПО»

№ Рекламы



Зарегистрироваться на сайте [congress.rnmot.ru](http://congress.rnmot.ru)

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1  
Телефон: +7 (495) 419-08-68  
Электронная почта: [info@kstgroup.ru](mailto:info@kstgroup.ru)





# VIII Межведомственная научно-практическая конференция



## «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика»

19-20 мая 2022

г. Москва,  
ул. Новый Арбат, д.36

*Документация по данному учебному мероприятию  
представлена в Комиссию по оценке учебных  
мероприятий и материалов для НМО.*

**Регистрация на сайте [www.expodata.info](http://www.expodata.info)  
обязательна!**



Оргкомитет конференции:  
ООО «Экспо пресс», 129515, Москва,  
ул. Ак. Королева, 13, оф. 806  
Тел.: (495) 617-36-43/44; Факс: (495) 617-36-79;  
E-mail: [lvov.m.g@inbox.ru](mailto:lvov.m.g@inbox.ru); [www.expodata.info](http://www.expodata.info)





УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!  
21-23 сентября 2022 года состоится

# XXI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»  
с международным участием



Научная программа XXI РОССИЙСКОГО КОНГРЕССА «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» будет включать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста. В рамках Конгресса пройдет более 15 сателлитных мероприятий, на которых будут рассмотрены актуальные вопросы в области педиатрии, неонатологии, пульмонологии, гастроэнтерологии и нутрициологии, кардиологии, неврологии, аллергологии и клинической иммунологии, нефрологии, различных направлений детской хирургии, отоларингологии, стоматологии и в других областях диагностики и лечения заболеваний детского возраста. Особое внимание будет уделено наследственным болезням у детей и новым генетическим технологиям. Во время проведения Конгресса будут организованы образовательные семинары, тренинги и курсы. Важным аспектом, который будет обсужден на конгрессе – это реформа медицинского образования в стране. На Конгрессе будет организован конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов. Молодым ученым будут вручены именные премии В.А. Таболина (по специальности педиатрия) и И.М. Коварского (по специальности стоматология).

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ  
ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА  
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ  
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ  
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ  
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ  
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ  
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ  
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ им. И.М. СЕЧЕНОВА (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)  
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ им. А.И. ЕВДОКИМОВА  
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПИТАНИЯ,  
БИОТЕХНОЛОГИЙ И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩИ  
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования, тем самым способствуя получению теоретических знаний в соответствии с требованиями современной медицины и стандартами лечения в области педиатрии и детской хирургии. Предлагаемая программа рассчитана на широкий круг специалистов позволяя охватить практически все разделы современной педиатрии.

На Конгрессе будет работать XXI МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «Современные диагностические, лекарственные и нутрициологические технологии в педиатрии и детской хирургии», в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания.

**Прием тезисов до 1 июля 2022 года.**

# 2022

Москва, 21-23 сентября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,  
Научно-исследовательский клинический институт  
педиатрии и детской хирургии

Оргкомитет XXI Российского Конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru

## 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 ввести 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 Inquiry”

“Russian Medical Inquiry” 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: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru).



# СВЕЖИЙ ПОДХОД

сайт для практикующих  
врачей

[www.RMJ.ru](http://www.RMJ.ru)

Полные тексты статей по заболеваниям всех  
органов и систем у детей и взрослых.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы  
в разделе «Избранное» после регистрации  
в личном кабинете!