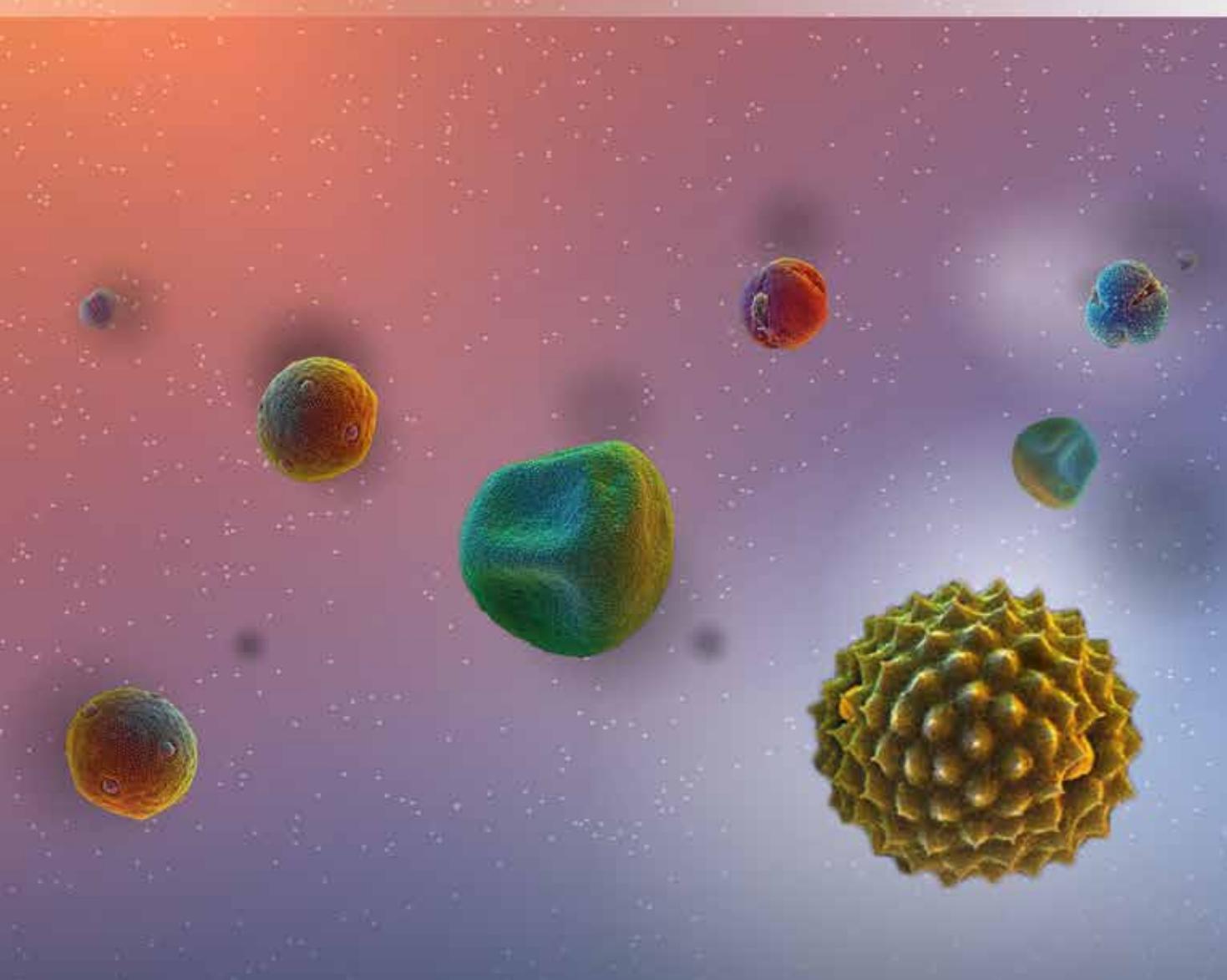


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»  
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ:  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КАФЕДРА АЛЛЕРГОЛОГИИ и ИММУНОЛОГИИ



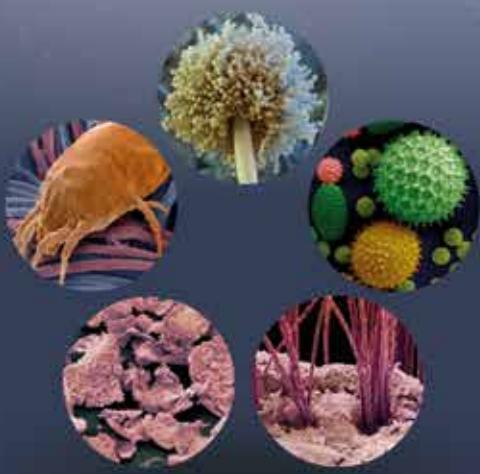
РМАНПО



II  
2023

# ПРАКТИЧЕСКАЯ АЛЛЕРГОЛОГИЯ

НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ / ISSN 2712-9667





**Риалтрист<sup>TM</sup>**

СТАРТ НОВОЙ ЖИЗНИ

# ВЫДЫХАТЬ ЧУВСТВОВАТЬ

ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНТЕ



БЫСТРОЕ НАЧАЛО  
ДЕЙСТВИЯ\*\*

УНИКАЛЬНАЯ\*  
ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ  
ОЛОПАТАДИН + МОМЕТАЗОН

КОНТРОЛЬ НАЗАЛЬНЫХ  
И ГЛАЗНЫХ  
СИМПТОМОВ\*\*



РАЗРЕШЕН К ПРИМЕНЕНИЮ:  
6+ ПРИ САР / 12+ ПРИ КАР<sup>1-2</sup>



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Риалтрист РУ № ЛП-006768 от 09.02.21. Доступно на [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru)

\* По данным ГРПС на 07.09.2023 <https://grls.rosminzdrav.ru/> \*\* Проверено в клинических исследованиях: - Patel P , Salapatek AM, Tantry SK, Effect of olopatadine-mometasone combination nasal spray on seasonal allergic rhinitis symptoms in an environmental exposure chamber study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019;122:160-166. - Hampel F.C. et al.Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis // Allergy Asthma Proc. 2019 Jul 3; 40 (4): 261272. - Gross GN, Berman G, Amar NJ, Caracta CF, Tantry SK (2019). Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol., 122(6):630-8.

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА РИАЛТРИС  
Противопоказания: Препарат Риалтрист противопоказан к применению у пациентов с гиперчувствительностью к мометазону фуроату, олопатадина гидрохлориду или к любому из вспомогательных веществ; недавнее оперативное вмешательство или травма носа с повреждением слизистой оболочки носовой полости - до заживления раны (в связи с замедляющим действием ГКС на процесс заживления); беременность, период грудного вскармливания; наличие нелечебной местной инфекции с вовлечением в процесс слизистой оболочки носовой полости, например, вызванной Herpes simplex; детский возраст до 6 лет при САР, до 12 лет при КАР. С осторожностью: Препарат следует применять с осторожностью при туберкулезной инфекции (активной и латентной) респираторного тракта, нелечебной грибковой, бактериальной, системной вирусной инфекции или инфекции, вызванной Herpes simplex с поражением глаз (в виде исключения возможно назначение препарата при перечисленных инфекциях по указанию врача). После применения препарата Риалтрист следует воздержаться от участия в опасных видах деятельности, требующих усиленной концентрации внимания и координации движений, таких как работа с механизмами или вождение транспортного средства. Побочное действие: В клинических исследованиях наиболее частыми нежелательными реакциями при применении препарата Риалтрист (>1% как выше, чем в группе плацебо) были инфекции верхних дыхательных путей, носовое кровотечение; головная боль, дискомфорт в носу, вирусные заболевания верхних дыхательных путей, инфекция мочевыводящих путей, кашель и дисгевзия. Условия отпуска: отпускаются по рецепту.

ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ,  
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА РИАЛТРИС, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

NPRUS-RLT-041\_09-2023

 **glenmark**

000 «Гленмарк Импэкс» Россия, 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 2, стр. 3, БЦ «Вивальди Плаза»  
Тел./Факс 7 499 951 00 00 [www.glenmarkpharma.com](http://www.glenmarkpharma.com) / [www.glenmark-pharma.ru](http://www.glenmark-pharma.ru)

Реклама



ISSN 2712-9667

**Издатель**  
ООО «ПрофМедПресс»

**Главный редактор**  
Н.М. Ненашева

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

**Свидетельство о регистрации СМИ**  
ПИ № ФС 77-79295 от 09.10.20 г.

**Тираж** 8000 экз.  
**Выходит** 2 раза в год.

**Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).**  
**Журнал включен в перечень научных изданий ВАК.**

## БЕСПЛАТНОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ

**Адрес редакции:**  
117545, г. Москва, ул. Подольских Курсантов, д. 3, стр. 2,  
этаж 3, оф. 54  
**Тел.:** 8-926-195-21-37  
**E-mail:** info@pmp-agency.ru  
**Сайт:** www.pmp-agency.ru

**Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.**

**Исключительные права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.**



# РМАНПО

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КАФЕДРА АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

**Заведующая кафедрой**  
Ненашева Н.М., д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Ответственный секретарь**

Передельская М.Ю., к.м.н., ассистент кафедры

**Члены редколлегии:**

Воржева И.И., д.м.н., доцент (Иркутск)  
Гариф Ф.Ю., д.м.н., профессор (Москва)  
Зырянов С.К., д.м.н., профессор (Москва)  
Костина Е.М., д.м.н., профессор (Пенза)  
Молотилов Б.А., д.м.н., профессор (Пенза)  
Орлова Е.А., д.м.н., доцент (Пенза)  
Пампура А.Н., д.м.н., доцент (Москва)  
Передкова Е.В., к.м.н., доцент (Москва)  
Себекина О.В., к.м.н. (Москва)  
Смолкин Ю.С. д.м.н., профессор (Москва)  
Терехова Е.П., д.м.н., доцент (Москва)  
Трофименко И.Н., д.м.н., доцент (Иркутск)  
Черняк Б.А., д.м.н., профессор (Иркутск)  
Юдин А.А., к.м.н., доцент (Москва)

Подписка на журнал:





ISSN 2712-9667

**Publisher**  
LLC «ProfMedPress»

**Editor in Chief**  
N.M. Nenasheva

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Compliance with Legislation in the Sphere of Mass Communications and Protection of Cultural Heritage.

**Mass media registration certificate:**  
PI No. FS 77-79295 dated 09.10.20

**Print run of:** 8000 copies.  
**Edition release:** 2 (two) times a year.

**The journal is included in the Russian Science Citation Index (RSCI).**

**The journal is included in the list of scientific publications of the Higher Attestation Commission.**

## FREE DISTRIBUTION

**Editorial office address:**  
117545, Moscow, st. Podolsky Cadets, 3, bldg. 2,  
floor 3, office 54  
**Phone:** 8-926-195-21-37  
**E-mail:** info@pmp-agency.ru  
**Website:** www.pmp-agency.ru

**The editors are not responsible for the content of advertising materials. The opinion of the editors may not coincide with the opinion of the authors.**  
**Exclusive rights from the date of receipt of the materials belong to the editorial office. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the editorial board of the journal.**



# РМАНПО

FEDERAL STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION  
OF FURTHER PROFESSIONAL EDUCATION  
«RUSSIAN MEDICAL ACADEMY  
OF CONTINUOUS PROFESSIONAL EDUCATION»  
OF THE MINISTRY OF HEALTHCARE  
OF THE RUSSIAN FEDERATION

## DEPARTMENT OF ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

**Head of the Department**  
Nenasheva N.M., MD, PhD, Professor

## EDITORIAL BOARD

**Executive Secretary**  
Peredelskaya M.Y., PhD, Assistant of the Department  
(Moscow)

**Members of the Editorial Board:**  
Vorzhava I.I., MD, PhD, Associate Professor (Irkutsk)  
Garib F.Yu., MD, PhD, Professor (Moscow)  
Zyryanov S.K., MD, PhD, Professor (Moscow)  
Kostina E.M., MD, PhD, Professor (Penza)  
Molotilov B.A., MD, PhD, Professor (Penza)  
Orlova E.A., MD, PhD, Associate Professor (Penza)  
Pampura A.N., MD, PhD (Moscow)  
Peredkova E.V., PhD, Associate Professor (Moscow)  
Sebekina O.V., PhD (Moscow)  
Smolkin Yu.S. MD, Professor (Moscow)  
Terekhova E.P., MD, PhD, Associate Professor (Moscow)  
Trofimenco I.N., MD, PhD, Associate Professor (Irkutsk)  
Chernyak B.A., MD, PhD, Professor (Irkutsk)  
Yudin A.A., PhD, Associate Professor (Moscow)

Subscription:



## Уважаемые читатели!

Рада приветствовать вас на страницах журнала «Практическая аллергология!» Наш журнал создан для того, чтобы делиться с вами самыми актуальными и важными новостями из мира аллергологии, рассказывать о новых методах диагностики и лечения аллергических заболеваний, а также помочь разобраться в сложных вопросах этой области медицины. Мы стремимся сделать издание полезным и интересным для каждого из вас.

Хочу поделиться хорошей новостью: наш журнал вошел в список рекомендованных ВАК по специальностям «3.2.7. Иммунология (медицинские науки)» и «3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки)». Ждем статей от аспирантов и соискателей научных степеней по этим научным специальностям.

Но все же журнал предназначен в первую очередь для врачей практического здравоохранения, и мы стремимся обсуждать острые вопросы, возникающие в реальной клинической практике, в том числе актуальную информацию о современных методах диагностики и терапии аллергических болезней, ведении пациентов с коморбидными состояниями.

В настоящем номере журнала вы найдете статьи, посвященные результатам последних исследований в области изучения аллергического ринита. Исследования в реальной клинической практике становятся все более важными, так как позволяют оценить эффективность препаратов у самых разных пациентов. Особое значение имеют отечественные исследования. Исследование наших коллег из Казани наглядно продемонстрировало использование ступенчатой терапии аллергического ринита, применение медикаментозных средств терапии и, увы, подтвердило текущее редкое назначение и недостаточное применение патогенетической аллерген-специфической иммунотерапии. Еще одна статья, посвященная аллергическому риниту у детей, также освещает результаты отечественного клинического исследования эффективности фиксированной комбинации интраназального кортикоистероида и интраназального антигистамина препарата у этой популяции больных.

Важной с точки зрения практического здравоохранения представляется статья, посвященная возможности снижения дозы биологического препарата у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. Вопрос о возможности снижения дозы при сохранении адекватного контроля заболевания является краеугольным камнем любой терапии хронического заболевания. В статье приведен опыт ведения таких пациентов.

В контексте терапии аллергических болезней познавательной и важной представляется статья, посвященная истории и неоднозначности классификации антигистаминных препаратов. Как с течением времени менялись препараты от аллергии, какие свойства делают их эффективными и хорошо переносимыми, а также о характеристиках препарата хишенадин вы узнаете из статьи.

Одной из самых интересных и увлекательных тем научных статей, на мой взгляд, являются описания клинических случаев. В этом номере журнала клиническим случаям посвящены две статьи. Одна рассказывает о ведении пациента с генетически обусловленным заболеванием, другая – о важном клиническом и диагностическом опыте, основанном на истории заболевания близнецов. Одним из важных методов изучения патогенеза болезней является именно близнецовый метод. Показательным представляется путь развития аллергических заболеваний у близнецов, живущих вместе.

В меняющемся мире мы как врачи не только сталкиваемся с новыми лекарственными препаратами и постигаем новые терапевтические подходы, но и видим появление новых опасностей для человеческого организма. Такой потенциальной опасностью может стать курение различных электронных сигарет. Что мы знаем о влиянии этих устройств на пациентов, в частности, страдающих бронхиальной астмой? Мы постарались обобщить имеющиеся на настоящий момент научные данные по этому вопросу.

И конечно, в новом номере есть статья, посвященная новому лекарственному средству, зарегистрированному в России для лечения тяжелой бронхиальной астмы, – биологическому препарату, действующему на один из первых в иерархии цитокинов воспаления – тимусный стромальный лимфопоэтин. Препарат тезепелумаб проявляет свой эффект независимо от уровня биомаркеров Т2-воспаления, что открывает новые возможности для наших пациентов с тяжелой астмой.

Все наши авторы и весь коллектив редакции стремятся к тому, чтобы журнал был полезным и интересным, а также мог охватить самый широкий спектр тем в сфере аллергологии и иммунологии. Желаю вам получить максимальное удовольствие и пользу от прочтения статей нашего журнала!

С уважением,  
главный редактор  
д.м.н., профессор Н.М. Ненашева



Н.М. НЕНАШЕВА, Е.А. БИТИЕВА	6
Эффективность фиксированной комбинации мометазона фуроата и олопатадина у детей с аллергическим ринитом: результаты исследования реальной клинической практики	
Н.П. МАЛЬЦЕВА, Н.М. НЕНАШЕВА	14
Диагностика и ведение пациентов с хроническими индуцируемыми крапивницами: в фокусе холодовая и холинергическая	
Н.М. НЕНАШЕВА, О.В. СЕБЕКИНА, Э.И. ХАМИТОВА, М.В. МАЛЫШЕВА	20
Различные клинические проявления уmonozygotных близнецов при схожих результатах аллергодиагностики. Клинический случай	
Г.Л. ИГНАТОВА, Н.М. НЕНАШЕВА, В.Н. АНТОНОВ	26
Возможности снижения дозы генно-инженерных препаратов при тяжелой аллергической бронхиальной астме: теория и практика	
М.Ю. ПЕРЕДЕЛЬСКАЯ	34
Влияние электронных сигарет на респираторную систему детей и подростков с бронхиальной астмой	
А.Ю. НАСУНОВА, Н.М. НЕНАШЕВА	40
Применение препарата таクロリムス в лечении тяжелого атопического дерматита	
М.В. МАЛЫШЕВА, Н.М. НЕНАШЕВА, Е.П. ТЕРЕХОВА	48
Антигистаминные препараты из поколения в поколение	
М.Ю. ПЕРЕДЕЛЬСКАЯ, Н.М. НЕНАШЕВА	56
Перспективы в лечении тяжелой бронхиальной астмы – обзор новой молекулы тезепелумаб	
Е.Ю. ТРУШИНА, Е.М. КОСТИНА, Е.А. ОРЛОВА	62
TRAPS-синдром в клинической практике врача аллерголога-иммунолога	
Д.А. ВОЛКОВА, О.В. СКОРОХОДКИНА, А.В. ЛУНЦОВ, Г.Р. БИКЧАНТАЕВА	68
Диагностика и лечение пациентов с аллергическим ринитом в реальной клинической практике (на основе анализа базы данных)	

## CONTENTS

N.M. NENASHEVA, E.A. BITIEVA	6
Efficacy of a fixed combination of mometasone furoate and olopatadine in children with allergic rhinitis: results of a study of real clinical practice	
N.P. MALTSEVA, N.M. NENASHEVA	14
Diagnosis and management of patients with chronic inducible urticaria: focus on cold and cholinergic urticaria	
N.M. NENASHEVA, O.V. SEBEKINA, E.I. KHAMITOVA, M.V. MALYSHEVA	20
Different clinical manifestations in monozygotic twins with similar results of allergy diagnostics. Clinical case	
G.L. IGNATOVA, N.M. NENASHEVA, V.N. ANTONOV	26
Possibilities of dose reduction of genetically engineered drugs in severe allergic bronchial asthma: theory and practice	
M.Yu. PEREDELSKAYA	34
The effect of e-cigarettes on the respiratory system of children and adolescents with bronchial asthma	
A.Yu. NASUNOVA, N.M. NENASHEVA	40
Applications of tacrolimus in the treatment of severe atopic dermatitis	
M.V. MALYSHEVA, N.M. NENASHEVA, E.P. TEREKHOVA	48
Antihistamines from generation to generation	
M.Yu. PEREDELSKAYA, N.M. NENASHEVA	56
Perspectives in the treatment of severe bronchial asthma – review of the new tezepelumab molecule	
E.Yu. TRUSHINA, E.M. KOSTINA, E.A. ORLOVA	62
TRAPS syndrome in the clinical practice of an allergist-immunologist	
D.A. VOLKOVA, O.V. SKOROKHODKINA, A.V. LUNTSOV, G.R. BIKCHANTAEVA	68
Diagnosis and treatment of patients with allergic rhinitis in real clinical practice (based on database analysis)	

# Т2-ВОСПАЛЕНИЕ:

## ЧТО НАМ ИЗВЕСТНО?



Последние научные достижения свидетельствуют, что Т2-воспаление и чрезмерный ответ иммунной системы лежат в основе различных аллергических и воспалительных заболеваний<sup>1-3</sup>



## Каким образом чрезмерное Т2-воспаление влияет на пациентов?

У некоторых пациентов может одновременно наблюдаться наличие двух и более заболеваний, связанных с Т2-воспалением

До 35 % пациентов с тяжелой бронхиальной астмой также имеют АтД, а до 50 % пациентов с АтД имеют бронхиальную астму<sup>5-7</sup>



Приблизительно у 50 % пациентов с ХПРС также наблюдается бронхиальная астма, а у 43 % с тяжелой бронхиальной астмой — ХПРС<sup>6, 7, 10-13</sup>



У около 3-10% пациентов с неконтролируемым среднетяжелым или тяжелым АтД отмечается ХПРС, а у 8% пациентов с ХПРС – атопический дерматит<sup>8, 9</sup>

1. N. A. Gandhi, B. L. Bennett and N. M. Graham, "Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease," *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 15, no. 1, pp. 35-50, 16 October 2016. 2. S. Carr, E. Chan, and W. Watson, "Eosinophilic esophagitis," *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, vol. 14, no. Suppl 1, p. 58, 2018. 3. J. W. Steinke and J. M. Wilson, "Aspirin-exacerbated respiratory disease: pathophysiological insights and clinical advances," *Journal of Asthma and Allergy*, vol. 9, pp. 37-43, 2016. 4. Staikuniene J, et al. Association of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: clinical and radiological features, allergy and inflammation markers. *Medicina (Kaunas)* 2008; 44(4):257-265. 5. J.I. Silverberg, J.M. Gelfand, and D.J. Margolis, "Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and cardiovascular comorbidities in US adults," *Ann Allergy Asthma Immunol*, vol. 121, no. 5, pp. 604-612, 2018. 6. D. E. Shaw, A. R. Sousa and S. J. Fowler, "Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort," *European Respiratory Journal*, vol. 46, no. 5, pp. 1308-1321, 2015. 7. E. Heffler, F. Blasi and M. Latorre, "The Severe Asthma Network in Italy: Findings and Perspectives," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 7, no. 5, pp. 1462-1468, 2018. 8. Boguniewicz M, Beck LA, Sher L, et al. Dupilumab Improves Asthma and Sinonasal Outcomes in Adults with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1212-1223.e6. doi:10.1016/j.jaip.2020.12.059. 9. Canonica GW, Malvezzi L, Blasi F, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps impact in severe asthma patients: Evidences from the Severe Asthma Network Italy (SANI) registry. *Respir Med.* 2020;166:105947. doi:10.1016/j.rmed.2020.105947. 10. A. Khan, G. Vandepas and T. Huynh, "The Global Allergy and Asthma Network (GALEN) rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps," *Rhinology*, vol. 57, no. 1, pp. 32-42, 2019. 11. J. C. Staniorski, C.P.E. Price, and A.R. Weisman, "Asthma onset pattern and patient outcomes in a chronic rhinosinusitis population," *Int Forum Allergy Rhinol.* vol. 8, no. 4, pp. 495-503, 2018. 12. S. Maio, S. Baldacci and M. Bresciani, "Rita: The Italian severe/ uncontrolled asthma registry," *Allergy*, vol. 73, no. 3, pp. 683-695, 2018. 13. C. Philpott, S. Erskine and C. Hopkins, "Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study," *Respiratory Research*, vol. 19, p. 129, 2018.

Информация предназначена исключительно для работников здравоохранения.

АО «Санофи Россия»  
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: +7(495)721-14-11, [www.sanofi.com](http://www.sanofi.com). MAT-RU-2202474-2.0-01/2023

**sanofi**

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ МОМЕТАЗОНА ФУРОАТА И ОЛОПАТАДИНА У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ «РИАЛ»

Н.М. Ненашева<sup>1</sup>, Е.В. Носуля<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

<sup>2</sup> Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского

## Адрес для переписки:

Ненашева Наталья Михайловна, 1444031@gmail.com

## Ключевые слова:

мометазон/олопатадин назальный спрей,  
аллергический ринит у детей, реальная клиническая  
практика

## Для цитирования:

Ненашева Н.М., Носуля Е.В. Эффективность фиксированной комбинации мометазона фуроата и олопатадина у детей с аллергическим ринитом: результаты исследования реальной клинической практики. Практическая аллергология. 2023; 2: 6–13.  
DOI 10.46393/27129667\_2023\_2\_6

## Резюме

Аллергический ринит (АР) – одно из самых распространенных заболеваний у детей, влияющее, в случае отсутствия контроля симптомов, на качество сна, когнитивную сферу и физическую активность. Цель лечения АР – достижение и поддержание контроля симптомов, оцениваемого по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Для достижения этой цели применяется ступенчатый подход, важной составляющей которого является применение фиксированных комбинаций интраназальных кортикостероидов и интраназальных антигистаминных препаратов, особенно в случае среднетяжелых и тяжелых симптомов АР. В России единственной подобной комбинацией, разрешенной к применению у детей, является олопатадина гидрохлорид 600 мкг + мометазона фуроат 25 мкг/1 доза (ОЛО/МФ, Риалтрис, спрей назальный дозированный).

**Цель исследования:** оценка клинической эффективности и переносимости препарата ОЛО/МФ у детей 6–17 лет с АР в реальной клинической практике на основе опыта врача.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 515 пациентов в возрасте от 6 до 17 лет, которым назначали ОЛО/МФ в соответствии с инструкцией: интраназально по два впрыскивания в каждый носовой ход два раза в сутки детям с 12 до 17 лет и по одному впрыскиванию в каждый носовой ход два раза в сутки детям с 6 до 11 лет на протяжении не менее 14 дней. Оценка проводилась на двух визитах: начальный визит в момент обращения и заключительный по окончании лечения. Выраженность назальных и глазных симптомов АР оценивали по ВАШ (от 0 до 100 баллов); показатели качества жизни, связанные с АР, – по опроснику SNOT-22, удовлетворенность пациентов и врачей назначенной терапией – с использованием шкалы Ликерта. Родители пациентов, согласившиеся принять участие в исследовании, подписали добровольное информированное согласие и выразили готовность приобрести препарат самостоятельно.

**Результаты.** У 70% пациентов наблюдалась средняя степень тяжести АР, еще 7% имели тяжелые симптомы АР в момент начала терапии ОЛО/МФ. Средняя оценка по ВАШ составила 60 (40–75) баллов (Me (Q1–Q3)). В результате 14-дневной терапии у детей отмечено значимое ( $p < 0,001$ ) уменьшение симптомов АР – до 14 (5–30) баллов по ВАШ и улучшение качества жизни – снижение количества баллов по опроснику SNOT-22 с 53 (32–70) до 13 (5–30). Доля пациентов, которые почувствовали улучшение в первый день, составила 88% ( $n = 453$ ). Нежелательных явлений при применении препарата ОЛО/МФ не зарегистрировано. Полностью удовлетворены или удовлетворены лечением оказались 96,7% пациентов и 97,9% врачей.

**Выводы.** Фиксированная комбинация ОЛО/МФ (назальный спрей Риалтрис) является высокоэффективным, хорошо переносимым препаратом, характеризующимся быстрым наступлением эффекта, для терапии симптомов сезонного АР у детей с 6 лет и круглогодичного АР у взрослых и детей с 12 лет. ОЛО/МФ возможно назначать в качестве стартовой терапии в зависимости от выраженности симптомов АР, а также в случае недостаточной эффективности предыдущего лечения.

# EFFICACY OF A FIXED COMBINATION OF MOMETASONE FUROATE AND OLOPATADINE IN CHILDREN WITH ALLERGIC RHINITIS: RESULTS OF A STUDY OF REAL CLINICAL PRACTICE "RYAL"

N.M. Nenasheva<sup>1</sup>, E.V. Nosulya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

<sup>2</sup> L.I. Sverzhevskiy Research Institute of Clinical Otorhinolaryngology

## For correspondence:

Natalya M. Nenasheva, 1444031@gmail.com

## Key words:

mometasone/olopatadine nasal spray, allergic rhinitis in children, real clinical practice

## For citation:

Nenasheva N.M., Nosulya E.V. Efficacy of a fixed combination of mometasone furoate and olopatadine in children with allergic rhinitis: results of a study of real clinical practice. Practical Allergology. 2023; 2: 6–13.

DOI 10.46393/27129667\_2023\_2\_6

## Summary

Allergic rhinitis (AR) is one of the most common diseases in children, which, if symptoms are not controlled, affects the quality of sleep, cognition and physical activity. The goal of AR treatment is to achieve and maintain symptom control, as assessed by the VAS scale. To achieve this goal, a stepwise approach is used: an important component of which is the use of fixed combinations of intranasal corticosteroids and intranasal antihistamines, especially in the case of moderate-to-severe AR symptoms. The only such combination approved for use in children in the Russian Federation is olopatadine hydrochloride 600 mcg + mometasone furoate 25 mcg/1 dose (OLO/MF, Ryaltris) dosed nasal spray.

**Purpose of the study:** to evaluate the clinical effectiveness and tolerability of the drug OLO/MF in children 6–17 years old with AR in real clinical practice based on the doctor's experience.

**Material and methods.** The study involved 515 patients aged 6 to 17 years, who were prescribed OLO/MF in accordance with the instructions: intranasally, two injections into each nasal passage 2 times a day – in children from 12 to 17 years old and one injection into each nasal passage 2 times a day – in children from 6 to 11 years old for at least 14 days. The assessment was carried out at 2 visits: an initial visit at the time of treatment and a final visit at the end of treatment. The severity of nasal and ocular symptoms of AR at visits was assessed on a VAS scale (from 0 to 100 points); quality of life indicators associated with AR, according to the SNOT-22 questionnaire. Satisfaction of patients and doctors with the prescribed therapy was assessed using a Likert scale. Parents of patients who agreed to participate in the study signed a voluntary informed consent and agreed to buy the drug themselves.

**Results.** 70% of patients had moderate and 7% had severe AR symptoms at the time of initiation of OLO/MF therapy, the average VAS score was 60 (40–75) (Me (Q1–Q3)). As a result of 14-day therapy, there was a significant ( $p < 0.001$ ) reduction in AR symptoms in children on the VAS scale to 14 (5–30) points and an improvement in the quality of life according to the SNOT-22 questionnaire from 53 (32–70) to 13 (5–30). The proportion of patients who felt improvement on the first day was 88% ( $n = 453$ ). No adverse events were registered with the use of OLO/MF. 96.7% of patients and 97.9% of doctors were completely satisfied or satisfied with treatment.

**Conclusions.** The fixed combination of OLO/MF (nasal spray, Ryaltris) is a highly effective, well-tolerated drug with a rapid onset of action for the treatment of symptoms of seasonal AR in children from 6 years of age and perennial AR in adults and children from 12 years of age. OLO/MF can be prescribed as initial therapy, as well as in cases of insufficient effectiveness of previous treatment of AR.



**A**ллергический ринит (АР) является распространенным заболеванием. Эпидемиологические исследования показывают, что им страдают от 20 до 30% взрослых и до 40% детей в мире [1, 2], и Россия не исключение [3]. Частота заболеваемости АР у детей в течение первых 5 лет жизни составляет 17,2%, с пиковым возрастом постановки диагноза 24–29 месяцев [4]. АР служит причиной существенного снижения качества жизни больных, нарушения сна, ограничений в обучении, занятиях спортом и многих других видах деятельности, важных для воспитания и образования детей. Кроме того, актуальность проблемы АР обусловлена его тесной связью с такими заболеваниями, как бронхиальная астма, острый и хронический риносинусит, аллергический конъюнктивит, экссудативный средний отит [2].

Несмотря на существование национальных и международных рекомендаций, в настоящий момент АР недооценивается, как правило, не полностью контролируется и лечение его во многих случаях недостаточно. Требуется активное распространение информации о лечении и контроле АР как среди родителей пациентов, так и среди самих детей, а также педиатров, терапевтов и врачей общей практики.

Согласно национальным и международным клиническим рекомендациям [2, 5], цель лечения АР – достижение и поддержание контроля симптомов АР, оцениваемого по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Для достижения этой цели применяется ступенчатый подход. В случае невозможности достичь контроля в результате монотерапии антигистаминными препаратами (АГП), антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) или препаратами кромогликата натрия как следующий шаг используются интраназальные глюокортикоиды (ИнГКС), превосходящие по силе эффекта АГП, в том числе системного действия, АЛТР и препараты кромогликата натрия. ИнГКС эффективно уменьшают выраженность таких симптомов, как заложенность носа, зуд, чихание, ринорея, благодаря выраженному противоаллергическому, противовоспалительному и сосудосуживающему действию [6]. Отмечено также положительное действие ИнГКС на глазные симптомы у пациентов с АР в сочетании с аллергическим конъюнктивитом вследствие торможения назоокулярного рефлекса [7, 8]. Однако для наступления клинического эффекта ИнГКС требуется по крайней мере несколько часов или дней [6]. Более быстрый и значимый эффект в отношении всех симптомов АР оказывают фиксированные комбинации ИнГКС и топических АГП в виде назальных спреев [6]. Эти препараты более эффективны, чем отдельные компоненты, входящие в их состав, то есть ИнГКС или интраназальные АГП, применяемые в виде монотерапии [9]. При этом они хорошо переносятся (за исключением горького вкуса, ощущаемого некоторыми паци-

ентами) и их эффект проявляется в течение нескольких минут [10].

В настоящее время на российском рынке доступны два препарата, представляющих собой фиксированные комбинации ИнГКС и интраназальных АГП в виде назальных спреев. Однако только один из них – фиксированная комбинация олопатадина гидрохлорида 600 мкг и мометазона фуроата 25 мкг/1 доза (ОЛО/МФ, Риалтрис®, спрей назальный дозированный) – разрешен для лечения сезонного АР у детей с 6 лет и круглогодичного АР у взрослых и детей с 12 лет.

В последнее время большое внимание уделяется результатам изучения эффективности, безопасности и переносимости лекарственных препаратов в условиях реальной клинической практики. Это связано с тем, что профиль пациентов, получающих лечение в реальной практике, существенно отличается от пациентов, включенных в рандомизированные клинические исследования (РКИ), отбор в которые осуществляется согласно строгим критериям. Как правило, в РКИ не включаются пациенты, имеющие сопутствующие заболевания и получающие терапию, пациенты младшего и/или пожилого возраста, малоприверженные и пациенты с вредными привычками, то есть именно те больные, которые наиболее часто встречаются в обычной врачебной практике.

Представляем результаты пострегистрационного наблюдательного исследования применения препарата Риалтрис® у детей с АР «РИАЛ», проведенного в России при поддержке компании ООО «Гленмарк Импекс» в период с декабря 2022 г. по май 2023 г.

Цель исследования – оценка клинической эффективности и переносимости препарата Риалтрис® (фиксированная комбинация олопатадина гидрохлорида 600 мкг и мометазона фуроата 25 мкг/1 доза) спрей назальный дозированный у детей с АР в реальной клинической практике на основе опыта врача.

#### Задачи исследования:

- 1) сравнить выраженность назальных и глазных симптомов АР на момент обращения и спустя 14 дней терапии фиксированной комбинацией ОЛО/МФ (от 0 до 100 баллов по ВАШ);
- 2) сравнить оценки качества жизни, связанного с АР, на момент обращения и спустя 14 дней терапии ОЛО/МФ (опросник SNOT-22);
- 3) оценить переносимость (частота и вид нежелательных явлений в процессе терапии) и приверженность назначенной терапии ОЛО/МФ;
- 4) сравнить оценку удовлетворенности пациентов и врачей назначенной терапией ОЛО/МФ (шкала Ликерта);
- 5) оценить достаточность проводимой терапии для контроля симптомов АР на основании динамики назначения дополнительной терапии для контроля симптомов АР.



## Дизайн и методы исследования

Неинтервенционное наблюдательное исследование применения препарата ОЛО/МФ, назальный спрей у детей с АР в реальной клинической практике включало в себя два визита: начальный визит в момент обращения и заключительный по окончании лечения. Продолжительность исследования для пациента составляла 14 (+5) дней. В наблюдение включались пациенты, которым был рекомендован препарат ОЛО/МФ на период не менее 14 дней на основании имеющихся симптомов АР и родители которых согласились на участие в данном исследовании, подписав добровольное информированное согласие на передачу и обработку деперсонализированных медицинских данных, подтвердили готовность приобрести препарат Риалтрис® и применять его в соответствии с указанным в инструкции режимом не менее 14 дней. Препарат ОЛО/МФ приобретался ими самостоятельно.

При первом обращении проводили оценку выраженности назальных и глазных симптомов АР и показателей качества жизни, связанного с АР, а также собирали анамнестические данные о начале, развитии и особенностях течения АР, длительности заболевания, предшествующей терапии АР. Фиксировалась информация о наличии сенсибилизации к аллергенам, других сопутствующих аллергических заболеваний, пищевой и лекарственной гиперчувствительности, а также сопутствующей терапии. Кроме того, проводился осмотр оториноларингологом.

На заключительном визите 2, который допускалось проводить удаленно путем опроса, оценивали выраженность назальных и глазных симптомов АР, показатели качества жизни, связанного с АР, фиксировали данные об эффективности, переносимости, удовлетворенности и приверженности назначеннной терапии.

Выраженность назальных и глазных симптомов АР оценивалась по ВАШ (от 0 до 100 баллов), показатели качества жизни, связанные с АР, – по опроснику SNOT-2, удовлетворенность пациентов и врачей назначеннной терапией – с использованием шкалы Ликерта.

Обезличенные данные пациентов заносились в специально разработанную электронную информационную регистрационную карту, которую заполнял лечащий врач.

В исследовании участвовали пациенты, соответствующие следующим критериям включения:

- возраст от 6 до 17 лет включительно;
- установленный диагноз АР;
- наличие симптомов АР, соответствующих не менее 50 баллам по ВАШ на момент обращения;
- согласие на получение препарата Риалтрис®, приобретенного самостоятельно по рекомендации врача, не менее 14 и не более 19 дней;
- отрицательный мазок (ПЦР-тест) на SARS-CoV-2 (COVID-19) при обращении.

Критерии невключения в исследование:

- возраст моложе 6 лет и старше 17 лет;
- повышенная чувствительность к действующим (олопатадин, мометазона фуроат) и вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
- какое-либо состояние, препятствующее применению препарата в соответствии с противопоказаниями, мерами предосторожности и специальными предупреждениями, в том числе о взаимодействии с другими лекарственными средствами, указанными в инструкции по медицинскому применению препарата Риалтрис®;
- лица с острыми и хроническими инфекциями верхних дыхательных путей и искривлением носовой перегородки такой степени, которая препятствует нормальному распределению спрея в полости носа;
- другие формы ринитов, за исключением аллергического;
- состояние пациента, препятствующее полному соблюдению условия исследования;
- подозрение на инфекцию SARS-CoV-2 (COVID-19) при обращении.

Режим дозирования препарата ОЛО/МФ соответствовал инструкции по медицинскому применению: интраназально по два впрыскивания в каждый носовой ход два раза в сутки – детям с 12 до 17 лет и по одному впрыскиванию в каждый носовой ход два раза в сутки – детям с 6 до 11 лет. Период применения ОЛО/МФ составлял не менее 14 дней.

Оценка переносимости лечения со стороны врача и пациента проводилась на основании регистрации нежелательных явлений путем анализа жалоб и субъективных симптомов, анализа клинически значимых изменений и их выраженности, а также косвенно на основании заполненных опросников в баллах по шкале Ликерта.

## Статистические методы

Математическую и статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных пакетов программ Statistica (V7.0) и SPSS Statistics (V17.0). Для обработки данных использовали методы описательной статистики (среднее значение, стандартная ошибка, мода, медиана). Проверку выборок на нормальность осуществляли при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Сравнительный анализ проводили с использованием углового преобразования Фишера значимости процентной доли изменений жалоб при первом и при втором визите. Значимость гендерных различий определяли, оценивая клинический эффект и переносимость терапии препаратом ОЛО/МФ по шкале Ликерта, с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.

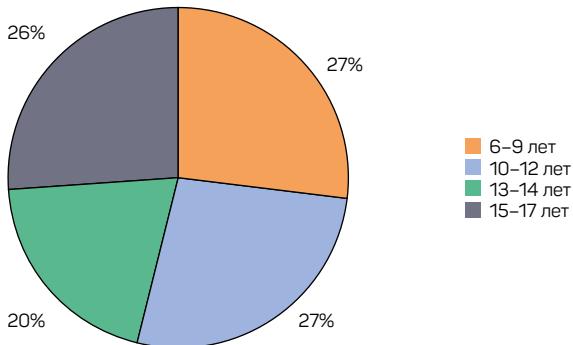


Рис. 1. Распределение пациентов по возрастным группам

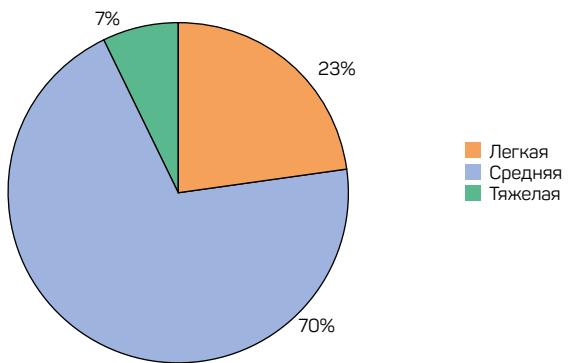


Рис. 2. Распределение пациентов по степени тяжести АР

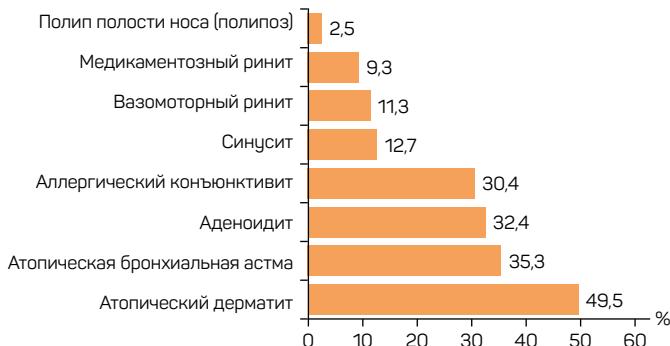


Рис. 3. Распределение сопутствующих заболеваний

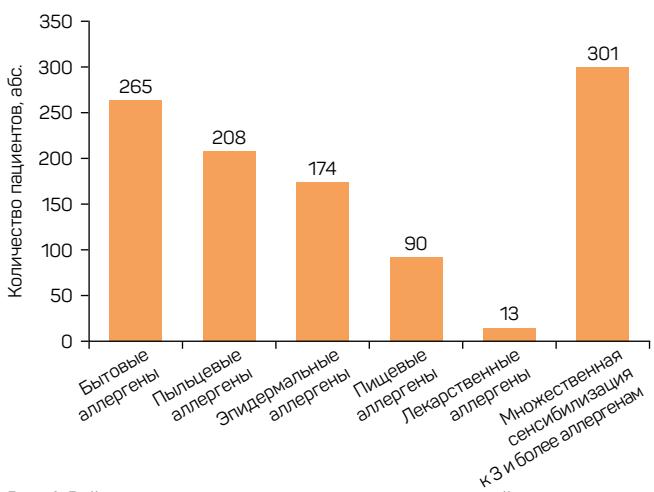


Рис. 4. Рейтинг allerгенов у пациентов с подтвержденной сенсибилизацией ( $n = 386$ )

## Результаты исследования

В исследовании приняли участие 515 пациентов в возрасте от 6 до 17 лет, из них 43,9% девочек, 56,1% мальчиков, которые достаточно равномерно распределились по возрастным группам (рис. 1). Медианный возраст составил 12 лет (Q1–Q3 9–15). Рост исследуемых пациентов – от 105 до 186 см, медианный рост – 150 см (Q1–Q3 135–165). Вес пациентов – от 16 до 89 кг, медианный вес – 44 кг (Q1–Q3 32–55).

Большинство включенных в исследование пациентов (73,6%) страдали персистирующим АР, у 26,4% наблюдался интерmittирующий АР. У подавляющей части пациентов (70%) установлена средняя степень тяжести АР (рис. 2).

Среди включенных в исследование детей у 39,6% отмечались сопутствующие заболевания (рис. 3).

У большинства пациентов ( $n = 386$ , 75%) подтверждена сенсибилизация к аллергенам (рис. 4), при этом доля детей с полисенсибилизацией к бытовым и пыльцевым аллергенам составила 77,8%. Наиболее частой причиной АР оказалась сенсибилизация к бытовым аллергенам.

При первом обращении (визит 1) все пациенты ( $n = 515$ ) предъявляли жалобы, преимущественно отмечая наличие назальных симптомов, глазные симптомы беспокоили 37,9% пациентов. По результатам риноскопии, выполненной 278 пациентам, отек слизистой носа выявлен у 99,3%, большое количество водянистого секрета – у 78,1%, пятнистость («мраморность») слизистой (симптом Боячека) – у 69,1%, гиперемия слизистой – у 58,6% и полипы – у 5% больных. Медикаментозную терапию до включения в исследование получали 363 (70,5%) пациента, при этом превалирующей группой препаратов оказались деконгестанты – 58,7%, на втором месте – пероральные АГП (58,4%), ИнГКС получали 44,4%, АЛТР (монтелукаст) – 27,8%, ИнГКС + пероральные АГП – 20,9%, интраназальные АГП – 14% и препараты кромоглициевой кислоты – 5,5% пациентов.

## Эффективность фиксированной комбинации олопатадина гидрохлорид + мометазона фуроат

На первом визите всем включенным в исследование пациентам была назначена терапия ОЛО/МФ (олопатадина гидрохлорид 600 мг + мометазона фуроат 25 мкг) интраназально в дозировке, соответствующей возрасту.

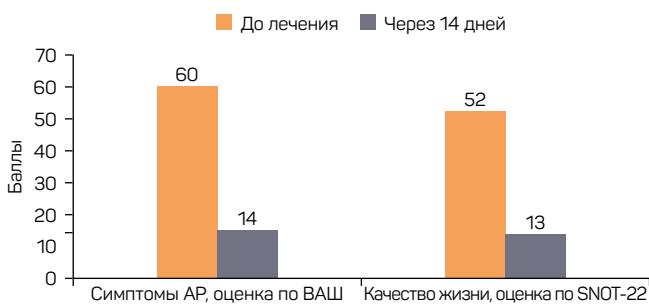
В процессе исследования выявлены значимые различия между долями пациентов, которые почувствовали и не почувствовали облегчение в первый день терапии ( $p < 0,001$ ). Доля пациентов, почувствовавших улучшение в первый день, – 88% ( $n = 453$ ) – значительно превысила долю пациентов, которые с первого дня улучшений не почувствовали, – 12% ( $n = 62$ ), что демонстрирует скорость наступления эффекта фиксированной комбинации ОЛО/МФ.



К моменту завершения лечения только у 33% пациентов сохранялись жалобы на назальные и глазные симптомы, а большинство (67%) детей с АР через 14 дней лечения фиксированной комбинацией ОЛО/МФ вообще не отмечали жалоб на симптомы АР. Для оценки сдвигов качественных показателей дихотомического признака в связанных выборках (количество жалоб от пациентов и симптомов риноскопии (%)) при первом и втором визитах использовали критерий Мак-Немара. Сравнительный анализ с использованием критерия Мак-Немара выраженности назальных и глазных симптомов АР до назначения и через 14 дней терапии препаратом ОЛО/МФ показал достоверные различия в результатах терапии (табл. 1).

**Таблица 1.** Динамика симптомов АР на фоне терапии исследуемым препаратом ОЛО/МФ

Симптомы	В момент обращения, п	По окончании лечения, п	Изменение, %	p
Заложенность носа	495	120	75,8	< 0,001
Ринорея	407	24	94,1	< 0,001
Чихание	385	35	90,9	< 0,001
Зуд/жжение в носу	271	12	95,6	< 0,001
Сопение	175	38	78,3	0,014
Храп	149	12	91,9	< 0,001
Снижение обоняния	109	17	84,4	0,003
Изменение голоса	44	5	88,6	0,003
Носовые кровотечения	39	10	74,4	0,049
Отечность, гиперемия кожи над верхней губой и у крыльев носа	39	1	97,4	< 0,001
Зуд глаз	195	11	94,4	< 0,001
Слезотечение	162	8	95,1	< 0,001
Гиперемия и отечность век	85	3	96,5	< 0,001
Отек слизистой по данным риноскопии	276	45	83,7	< 0,001
Значительное количество водянистого секрета по данным риноскопии	217	9	95,9	< 0,001
Пятнистость («мраморность») слизистой (симптом Воячека) по данным риноскопии	192	45	76,6	< 0,001
Гиперемия слизистой по данным риноскопии	163	17	89,6	< 0,001
Наличие полипов по данным риноскопии	14	4	71,4	< 0,03



На рисунке 5 представлены изменения симптомов АР по ВАШ и качества жизни по SNOT-22 у детей с АР в результате терапии фиксированной комбинацией ОЛО/МФ назальный спрей.

Помимо перечисленных клинических результатов лечения исследуемым препаратом, зарегистрировано снижение числа пациентов, которым требовалась дополнительная терапия, с 363 до 161 (рис. 6).



Как отмечено выше, в качестве критериев эффективности исследуемого препарата были выбраны оценка влияния терапии ОЛО/МФ на назальные и глазные симптомы по ВАШ и динамика показателей качества жизни, связанных с АР, на основании опросника SNOT-22. Для анализа различий качественных показателей средней оценки выраженности симптомов по ВАШ и оценки снижения качества жизни (SNOT-22) в двух связанных выборках у пациентов с АР при первом и втором визитах использован непараметрический критерий Уилкоксона в связи с несоответствием распределения данных нормальному.

По результатам проведенного исследования выявлены статистически значимые различия средних показателей оценок выраженности симптомов по ВАШ и снижения качества жизни (табл. 2).

**Таблица 2.** Сравнение медианных оценок выраженности симптомов АР и снижения качества жизни

Показатель	Медианы (Q1-Q3)		p
	Визит 1	Визит 2	
Оценка выраженности симптомов АР (ВАШ)	60 (40-75)	14 (5-30)	< 0,001
Показатель опросника SNOT-22	53 (32-70)	13 (5-30)	< 0,001

#### Переносимость терапии

В ходе исследования у пациентов не было отмечено нежелательных явлений, в силу чего о переносимости терапии можно судить косвенно на основании мнения врачей и пациентов, чьи оценки по стандартной шкале Ликерта статистически значимо не различались (табл. 3).



**Таблица 3.** Распределение оценок переносимости терапии

Оценка	По мнению врача, п	По мнению пациента, п
3 (удовлетворительная переносимость)	4	8
4 (хорошая переносимость)	81	71
5 (отличная переносимость)	430	436

#### Удовлетворенность лечением

Удовлетворенность проводимой терапией оценивали с использованием стандартной шкалы Ликерта, основываясь на мнениях как врачей, так и пациентов, которые, как и в случае оценки переносимости, статистически значимо не различались (табл. 4).

**Таблица 4.** Распределение оценок удовлетворенности клиническим эффектом терапии

Оценка	По мнению врача, п	По мнению пациента, п
3 (скорее удовлетворен)	11	17
4 (удовлетворен)	131	112
5 (полностью удовлетворен)	373	396

#### Приверженность терапии

В исследовании установлено, со слов пациентов, следующее распределение самооценок приверженности пациентов проводимой терапии: большая доля – 43,5% (n = 224) пациентов – дали высшую оценку; 36,5% (n = 188) – высокую оценку, 14,4% (n = 74) пациентов оценили комплаентность как среднюю и только 5,6% (n = 29) дали низкую оценку (табл. 5).

**Таблица 5.** Распределение оценок приверженности терапии препаратом ОЛО/МФ со слов пациента (n = 515)

Приверженность	Количество пациентов	
	абс.	%
Низкая	29	5,6
Средняя	74	14,4
Высокая	188	36,5
Высочайшая	224	43,5

Подтверждением данной оценки служит и тот факт, что значимо ( $p < 0,001$ ) большая доля пациентов – 88% (n = 453) – к моменту окончания исследования продолжали терапию исследуемым препаратом.

#### Обсуждение

Аллергический ринит представляет собой распространенную педиатрическую проблему: примерно у 40% детей с АР симптомы развиваются уже в 6 лет и нарастают с возрастом [11]. Симптомы АР у детей аналогичны таким у подростков и взрослых, однако у детей часто могут наблюдаться сопение, храп и кашель [12], что отмечено и в нашем наблюдательном исследовании. Со слов родителей пациентов, сопение и храп отмечали 175 и 149 детей с АР. Коморбидные заболевания при АР у детей часто представляют собой комбинацию нескольких состояний, которые указывают на то, что АР – проявление заболевания, включающего системное Т2-воспаление [13]. В наблюдавшей нами когорте детей с АР 39,6% имели сопутствующие

заболевания, среди которых на первом месте по частоте встречаемости был атопический дерматит (49,5%), затем аллергическая бронхиальная астма (35,3%), аденоидит (32,4%), аллергический конъюнктивит (30,4%), синусит (12,7%), вазомоторный ринит (11,3%), медикаментозный ринит (9,3%) и назальный полипоз (2,5%). Проект MeDALL (Механизмы развития аллергии), в котором приняли участие более 12 000 детей из 12 продолжающихся продольных когортных исследований, показал высокую частоту существования астмы, ринита и атопического дерматита у одного и того же ребенка, что подтверждает единый механизм и этиологию этих заболеваний [14].

Контроль симптомов АР у детей является актуальной задачей, учитывая тот факт, что большинство пациентов страдают от неконтролируемых симптомов. В особенности это касается больных со среднетяжелым/тяжелым АР, число которых увеличилось за последнее время [15, 16]. У подавляющей части наших пациентов (70%) наблюдалась средняя степень тяжести АР, еще 7% имели тяжелые симптомы АР. Это во многом обусловлено полисенсибилизацией: у 77,8% детей отмечалась сенсибилизация к бытовым и пыльцевым аллергенам, что, в свою очередь, определяло персистирующее течение АР у большинства пациентов (73,6%). На момент включения в исследование тяжесть симптомов АР составила 60 (40–75) баллов по ВАШ (Me (Q1–Q3)). Согласно национальным и международным клиническим рекомендациям, пациентам со среднетяжелыми и тяжелыми симптомами АР рекомендуется терапия ИнГКС или комбинацией ИнГКС + ИнАГП [5, 17].

Настоящее неинтервенционное исследование применения фиксированной комбинации олопатадина 600 мкг и мометазона фуроата 25 мкг/1 доза, спрей назальный дозированный у детей с АР было направлено на оценку клинического эффекта, переносимости препарата, уровня приверженности и удовлетворенности проводимой терапией в условиях реальной клинической практики. В результате 14-дневной терапии ОЛО/МФ отмечено значимое ( $p < 0,001$ ) уменьшение симптомов АР у детей – с 60 (40–75) до 14 (5–30) баллов по ВАШ и улучшение качества жизни – снижение показателя по опроснику SNOT-22 с 53 (32–70) до 13 (5–30) баллов.

Важной оценкой нашего исследования являлась скорость наступления эффекта препаратов в отношении как назальных, так и неназальных симптомов. Установлены значимые различия между долями пациентов, которые почувствовали и не почувствовали облегчение в первый день терапии ( $p < 0,001$ ). Доля пациентов, почувствовавших улучшение в первый день, – 88% (n = 453) – значительно превысила долю пациентов, которые с первого дня улучшений не почувствовали, – 12% (n = 62). Данное наблюдение согласуется с результатами РКИ фиксированной комбинации ОЛО/МФ, в котором продемонстрирована высокая скорость (через 10 минут после применения) наступления клинического эффекта в отношении назальных симптомов [10].

Помимо оценки симптомов и качества жизни, у части наших пациентов проводилась оценка риноскопической картины до и после лечения ОЛО/МФ. Выявлены значимые позитивные изменения: лишь у небольшого числа пациентов сохранились такие явления, как отек слизистой, гиперемия, симптом Воячека, водянистый секрет.

Нежелательных явлений при применении препарата ОЛО/МФ не зарегистрировано, и большинство пациентов (98,4%) и врачей (99%) оценили переносимость препарата как отличную или хорошую.

Оценка удовлетворенности лечением также практически полностью совпала у пациентов и врачей. Полностью удовлетворены или удовлетворены оказались 96,7% пациентов и 97,9% врачей.

Терапия характеризовалась высокой приверженностью пациентов, подавляющее большинство детей во время второго визита продолжали лечение ОЛО/МФ.

### Заключение

Наблюдательное исследование по оценке клинической эффективности и переносимости фиксированной комбинации олопатадина 600 мкг и мометазона фуроата 25 мкг/1 доза (спрей назальный дозированный), проведенное на большой когорте детей с АР в возрасте от 6 до 17 лет в условиях реальной клинической практики, убедительно продемонстрировало выраженную и быструю положительную динамику всех проявлений АР. При анализе различий количественных показателей средней оценки выраженности симптомов по ВАШ и оценки снижения качества жизни (SNOT-22) до и после 14-дневной терапии по обоим параметрам получены статистически значимые положительные результаты. Приверженность терапии у пациентов оказалась высокой, подавляющее большинство детей во время второго визита продолжали лечение. Не отмечено нежелательных явлений в процессе лечения. Удовлетворенность терапией ОЛО/МФ была высокой по оценкам как пациентов, так и врачей.

Таким образом, фиксированная комбинация ОЛО/МФ (назальный спрей Риалтрис<sup>®</sup>) является высокоэффективным, хорошо переносимым препаратом, характеризующимся быстрым наступлением эффекта, для терапии симптомов сезонного АР у детей с 6 лет и круглогодичного АР у взрослых и детей с 12 лет. ОЛО/МФ возможно назначать в качестве стартовой терапии в зависимости от выраженности симптомов АР, а также в случае недостаточной эффективности предыдущего лечения.

*Спонсор исследования и размещения публикации:  
ООО «Гленмарк Импэкс».*

*Это никаким образом не повлияло на мнение авторов.*

### Литература

1. Meltzer E.O. Allergic rhinitis: burden of illness, quality of life, comorbidities, and control. Immunol. Allergy Clin. North. Am. 2016; 36 (2): 235–248.
2. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and Aller-Gen). Allergy. 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160.
3. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2014; 9: 963–74.
4. Hill D.A., Grundmeier R.W., Ram G., Spergel J.M. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. BMC Pediatr. 2016; 16: 133.
5. Клинические рекомендации. Аллергический ринит. 2020. Доступно по: [https://cr.menzdrav.gov.ru/recomend/261\\_12](https://cr.menzdrav.gov.ru/recomend/261_12)
6. Bousquet J., Anto J.M., Bachert C. et al. Allergic rhinitis. Nat. Rev. Dis. Primers. 2020; 6 (1): 95.
7. DeWester J., Philpot E.E., Westlund R.E. et al. The efficacy of intranasal fluticasone propionate in the relief of ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 2003; 24: 331–337.
8. Bielory L., Chun Y., Bielory B.P., Canonica G.W. Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. Allergy. 2011; 66: 686–693.
9. Andrews C.P., Mohar D., Salhi Y., Tantry S.K. Efficacy and safety of twice-daily and once-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray for seasonal allergic rhinitis. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2020; 124 (2): 171–178.
10. Patel P., Salapatek A.M., Tantry S.K. Effect of olopatadine-mometasone combination nasal spray on seasonal allergic rhinitis symptoms in an environmental exposure chamber study. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2019; 122 (2): 160–166.e1.
11. Aït-Khaled N., Pearce N., Anderson H.R. et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. Allergy. 2009; 64: 123–148.
12. Gentile D., Bartholow A., Valovirta E. et al. Current and future directions in pediatric allergic rhinitis. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2013; 1: 214–226; quiz 227.
13. Mariño-Sánchez F., Valls-Mateus M., de Los Santos G. et al. Multimorbidities of pediatric allergic rhinitis. Curr. Allergy Asthma Rep. 2019; 19: 1–11.
14. Pinart M., Benet M., Annesi-Maesano I. et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitised and non-IgE-sensitised children in MeDALL: a population-based cohort study. Lancet Respir. Med. 2014; 2: 131–140.
15. Pereira P.R., Lopes C. A cross sectional assessment of allergic rhinitis and asthma control at an immunoallergology outpatient hospital setting using CARAT10 questionnaire. Rev. Port. Pneumol. 2013; 19 (4): 163–167.
16. Bousquet P.J., Demoly P., Devillier P. et al. Impact of allergic rhinitis symptoms on quality of life in primary care. Int. Arch. Allergy Immunol. 2013; 160: 393–400.
17. Bousquet P.J., Hellings P.W., Agache I. et al. Next generation ARIA guidelines based on GRADE and RWE. Allergy Clin. Immunol. 2020; 1 (1): 70–83.

# ДИАГНОСТИКА И ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ИНДУЦИРУЕМЫМИ КРАПИВНИЦАМИ: В ФОКУСЕ ХОЛОДОВАЯ И ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ

Н.П. Мальцева, Н.М. Ненашева

Российская медицинская академия непрерывного профессионального  
образования

## Адрес для переписки:

Мальцева Наталья Петровна, maltseva.natalia.p@gmail.com

## Ключевые слова:

холодовая крапивница, холинергическая крапивница,  
атипичные формы крапивницы, провокационное  
тестирование

## Для цитирования:

Мальцева Н.П., Ненашева Н.М. Диагностика и  
ведение пациентов с хроническими индуцируемыми  
крапивницами: в фокусе холодовая и холинергическая.  
Практическая аллергология. 2023; 2: 14–19.

DOI 10.46393/27129667\_2023\_2\_14

## Резюме

Холодовая и холинергическая крапивницы занимают важное место в эпидемиологической структуре всех хронических форм крапивницы с тенденцией к росту заболеваемости в последние годы, особенно в странах с холодным климатом. Данные виды крапивницы отличают высокий процент развития анафилаксии и определенные сложности диагностики. В статье рассмотрены возможности диагностических подходов посредством проведенияprovocationного тестирования, мониторирования тяжести течения и влияния холодовой и холинергической крапивницы на качество жизни пациентов.

# DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC INDUCIBLE URTICARIA: FOCUS ON COLD AND CHOLINERGIC URTICARIA

N.P. Maltseva, N.M. Nenasheva

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

## For correspondence:

Natalya P. Maltseva, maltseva.natalia.p@gmail.com

## Key words:

cold urticaria, cholinergic urticaria, atypical forms  
of urticaria, provocation testing

## For citation:

Maltseva N.P., Nenasheva N.M. Diagnosis and management  
of patients with chronic inducible urticaria: focus on cold and  
cholinergic urticarial. Practical Allergology. 2023; 2: 14–19.  
DOI 10.46393/27129667\_2023\_2\_14

## Summary

Cold and cholinergic urticaria occupy an important place in the epidemiologic structure of all chronic forms of urticaria, with an increasing trend in recent years, especially in countries with cold climate. These types of urticaria are characterized by a high percentage of anaphylaxis and some difficulties in diagnosis. This article discusses the possibilities of diagnostic approaches through provocation testing, monitoring the severity of the course and the impact on the quality of life of patients with cold and cholinergic urticaria.

## **Клинико-эпидемиологические особенности холодовой и холинергической крапивницы**

Холодовую (ХолК) и холинергическую крапивницу (ХолинергК) относят к группе хронических индуцируемых крапивниц (ХИК), для возникновения симптомокомплекса которых (уртикарных элементов и/или ангиоотеков) необходимо воздействие специфического триггера [1]. Данные варианты ХИК вызывают повышенный научный интерес ввиду некоторых характерных особенностей.

К реализации клинических симптомов ХолК и ХолинергК в первую очередь могут привести разнообразные факторы, присутствующие в повседневной жизни пациентов. Причинами ХолК могут быть [1, 2]:

- экспозиция холода вследствие пониженной температуры окружающей среды, купания в бассейне, открытом водоеме, контактирования с холодными предметами, поверхностями;
- употребление охлажденных продуктов, напитков;
- применение косметологических процедур с использованием криометодик;
- введение холодных инфузионных растворов;
- длительные оперативные вмешательства и родоразрешение.

Для реализации симптомокомплекса ХолинергК необходимо повышенное потоотделение, которое может быть следствием [1, 3]:

- физических упражнений;
- эмоционального напряжения в стрессовых ситуациях;
- пребывания в условиях высокой температуры воздуха в помещении или на улице;
- посещения бани, сауны, горячего душа, солярия;
- употребления горячей пищи, большого количества специй;
- проведения некоторых медицинских манипуляций (физиотерапии).

Несмотря на ограниченные эпидемиологические данные, существуют указания на значимое место ХолК и ХолинергК в структуре ХИК. Так, согласно различным источникам мировой литературы, частота встречаемости ХолК составляет 0,05% популяции и 5–30% всех ХИК [4]. Примечательно, что в странах с холодным климатом эти показатели выше по сравнению с умеренным и жарким [5]. Данные о выявляемости ХолинергК в общей популяции вариабельны – от 0,02 до 11,2% случаев, причем встречаемость в странах с тропическим климатом ниже [6]. Интересны результаты эпидемиологического исследования, проведенного в 2017–2021 гг. в Москве, согласно которым была зафиксирована тенденция к росту всех видов ХИК. В частности, количество пациентов с ХолинергК возросло более чем в три раза по сравнению с данными 2017 г., ХолК – в 2,5 раза [7].

ХолК и ХолинергК могут манифестировать в любом возрасте, однако наиболее часто заболеваемость данными формами ХИК – прерогатива молодых пациентов (2–4-е десятилетие жизни) [8, 9].

Для ХолК и ХолинергК характерна большая длительность, зачастую превышающая десятилетний рубеж [10]. Средняя продолжительность ХолК, по данным мировой литературы, составляет 6 лет, ХолинергК – 4–7,5 лет [11–13]. Некоторые авторы отмечают корреляцию между ранним возрастом дебюта симптомов и большей длительностью крапивницы [13, 14].

В качестве коморбидных патологий при ХолК и ХолинергК наиболее часто выступают аллергические заболевания (описаны в среднем у 50% пациентов) и другие варианты хронической крапивницы – как индуцированная, так и спонтанная [15–17]. Сочетание нескольких видов хронической крапивницы одновременно рассматриваются в качестве возможного прогностического маркера увеличения длительности заболевания и тяжести клинических проявлений [18].

Принципиально значимой особенностью ХолК и ХолинергК выступает высокий риск развития системных реакций, проявлениями которых, помимо поражения кожи, могут быть симптомы со стороны других систем органов: одышка, затруднение дыхания, хрипы в грудной клетке, тошнота, рвота, боли в животе, головокружение, головная боль, дезориентация, потеря сознания [4, 19, 20].

Так, в случае с ХолК частота встречаемости анафилаксии достаточно высока – H. Doeglas и соавт. и F. Siebenhaar и соавт. в своих исследованиях описывают ее в 51 и 46% случаев соответственно [21, 22]. В многоцентровом международном исследовании ХолК COLD CE доля системных реакций составила 37% [23]. Анафилаксия наиболее часто ассоциирована с высокой экспозицией причинно-значимого этиологического фактора. В случае с ХолК в этом качестве могут выступать погружение в воду, длительные операции, переливание неподогретых инфузионных растворов [24, 25].

Системные реакции при ХолинергК зачастую обусловлены интенсивной физической нагрузкой или выраженным перегреванием, сопровождающимися массивным потоотделением. Эпидемиологические данные встречаемости системных реакций при ХолинергК ограничены ввиду невысокой распространенности верификации диагноза путем провокационного тестирования, а также существующих клинически сходных патологий дифференциально-диагностического поиска – анафилаксии, индуцируемой физической нагрузкой (АнИФУ), и пшеницезависимой анафилаксии, для развития которой необходимо физическое усилие [26]. В проведенном в Москве исследовании, включавшем 38 пациентов с ХолинергК, наличие системных реакций отмечено в 26% наблюдений [27]. В 90% случаев характерным



для анафилаксии триггером выступала физическая нагрузка, что соотносится с данными исследования P. Vadas и соавт. (89%) [19, 27].

Таким образом, для ХолК и ХолинергК характерны рост заболеваемости, достаточно молодой возраст дебюта, многолетняя продолжительность персистенции симптомов, триггеры, которые сложно исключить из жизни современного активного пациента, высокий риск развития жизнеугрожающих реакций. Однако при своевременной диагностике, оценке и прогнозировании тяжести течения данных видов ХИК, мониторировании выраженности клинической симптоматики и назначении адекватного объема необходимой терапии возможно достижение контроля над симптомами крапивницы и повышение качества жизни пациентов. Подобные цели достижимы посредством проведения провокационного тестирования и использования валидированных опросников.

#### Атипичные формы холодовой и холинергической крапивниц

В клинической практике нередки случаи отрицательных результатов провокационных тестов при наличии четкого триггер-ассоциированного анамнеза у пациентов с ХИК. Например, в случае с ХолК этот показатель достигает 25% [28]. При получении отрицательных данных даже при повторном тестировании необходимо исключить наличие атипичной формы ХИК.

Выделяют следующие атипичные варианты ХолК:

- холодозависимый дермографизм (уртикарные элементы появляются в результате раздражения кожи после ее охлаждения);
- холодозависимая ХолинергК (высыпания возникают на фоне физической нагрузки в условиях низкой температуры воздуха);
- замедленная ХолК (отсроченное появление уртикарных элементов – через 12–48 часов после воздействия холода);
- локализованная рефлекторная крапивница (высыпания возникают рядом с местом воздействия холода);
- системная ХолК (распространенные высыпания, появляющиеся в холодную погоду при повышенной влажности воздуха) [19].

При атипичных формах ХолинергК результаты провокационного тестирования также будут отрицательными. Выделяют холинергический зуд, холодовую ХолинергК, холинергический дермографизм и персистирующую холинергическую эритему [29, 30].

Диагностика атипичных вариантов ХолК и ХолинергК представляет определенную сложность и основана в первую очередь на данных анамнеза. Описаны попытки проведения таким пациентам

модифицированного провокационного тестирования, однако отсутствие стандартизации ограничивает его широкое внедрение в клиническую практику [2].

#### Провокационное тестирование

Провокационное тестирование при ХИК – основа диагностического алгоритма, позволяющая верифицировать диагноз, а в некоторых случаях также мониторировать тяжесть течения и оценивать эффективность терапии [31]. Условия подготовки пациента к проведению провокационных тестов при всех типах ХИК включают отсутствие уртикарных элементов в течение суток (для исключения рефрактерности кожного покрова) и отмену антигистаминных препаратов за 48 часов [1]. Исследование проводят при наличии взаимосвязи симптомов крапивницы с определенным триггером. Возможно сочетание нескольких форм крапивницы у одного пациента одновременно. В этом случае проводят тестирование со всеми анамнез-ассоциированными триггерами.

Классический тест для подтверждения диагноза ХолК предполагает фиксацию кубика льда в полиэтиленовой или пластиковой оболочке к коже ладонной поверхности предплечья на 5 минут с последующей оценкой через 10 минут. При положительной реакции в месте контакта со льдом возникнут гиперемия и уртикарные элементы, субъективно – зуд и жжение кожи [31]. Согласно действующим федеральным клиническим рекомендациям по крапивнице, время тестирования может быть как сокращено до 30 секунд, так и продлено до 20 минут [1]. Уменьшение порогового времени холодовой стимуляции показано пациентам с анамнестическими указаниями на системные реакции. По данным различных исследователей, пациенты, демонстрирующие положительный результат холодового теста менее чем за пятиминутный интервал (изучали временные промежутки 30 секунд, 1 и 3 минуты), имели более высокий риск развития анафилаксии и тяжелого течения ХолК [9, 13, 32]. Увеличение времени тестирования оправдано при получении первоначально отрицательного результата.

Несмотря на высокую специфичность и чувствительность данного исследования, оно не позволяет оценить индивидуальные значения критического температурного порога (максимальных показателей температуры, необходимых для возникновения симптомов ХолК у конкретного пациента) [33]. Подобную возможность предоставляет использование специализированного аппарата TempTest, с помощью которого можно определить порог с точностью до 1 °С и мониторировать тяжесть течения заболевания. Возрастание пороговых значений при динамическом наблюдении выступает

благоприятным прогностическим признаком уменьшения активности крапивницы. Однако в России использование данного прибора в настоящее время не имеет официальной регистрации.

Интересен метод термографии, при помощи которого можно визуализировать термическую энергию после экспозиции холода в коже. Методика также позволяет динамически оценивать эффективность терапии [22]. В основном термографию используют при проведении клинических исследований, в рутинной практике она не получила широкого применения.

Погружение предплечья в емкость или всего тела в ванну с холодной водой, пребывание в холодном помещении как диагностические тесты скорее имеют историческое значение [34]. В настоящее время их не применяют в связи с высоким риском развития анафилаксии при контакте большой поверхности кожного покрова с холодовым триггером.

Провокационное тестирование при ХолинергК с выполнением физических упражнений можно проводить с использованием велоэргометра или тредмила, постепенно увеличивая частоту пульса пациента посредством наращивания интенсивности нагрузки. Обычно используют соотношение возрастания пульса на 15 ударов каждые 5 минут или на три удара каждую минуту. Положительной реакцией считают возникновение гиперемии и мелкоточечных уртикарных элементов на коже в течение 30 минут проведения теста и 10 минут после его окончания [35]. Обязательно мониторирование показателей гемодинамики – пульса и артериального давления. Тест с физической нагрузкой не относят к исследованиям, позволяющим оценить пороговые показатели ХолинергК. Однако существуют указания на корреляцию более значимых временных значений провокационного теста и вероятности развития анафилаксии у пациентов [27].

Принципиальное отличие анафилаксии при ХолинергК – потенциальная возможность ее развития ввиду любых ситуаций, провоцируемых повышенным потоотделением (физической нагрузкой, перегреванием, посещением сауны, употреблением горячей пищи и т.п.), в то время как для развития АИФУ необходимо именно физическое усилие. С учетом этих дифференциально-диагностических особенностей предпочтительным считают провокационное тестирование с погружением пациента в ванну с горячей водой (температура 42 °C) и пребыванием в ней до повышения температуры тела на 1 °C по сравнению с исходной [36]. О положительном результате свидетельствуют зуд и высыпания, появившиеся на коже в процессе тестирования или в течение 10 минут после его окончания [37]. Однако в условиях реальной клинической практики проведение подобного теста имеет технические ограничения.

Значимая роль в изучении этиопатогенеза, концепций диагностических подходов ХолинергК принадлежит в настоящее время японским исследователям. A. Fukunaga и соавт. разработали фенотипическую классификацию пациентов с ХолинергК на основании предполагаемых этиологических факторов, результатов тестирования, наличия коморбидной патологии. Важный аспект данной работы – возможность прогнозирования тяжести течения ХолинергК и эффективности терапии [38]. Для дифференциации на подтипы авторы использовали тест с аутологичной сывороткой, аутологичным потом, ацетилхолином [39].

От проведения пациентам с ХолинергК теста с метахолином в настоящее время отказались ввиду его невысокой специфичности [40].

### Валидированные опросники

Мониторировать тяжесть течения ХИК, оценивать эффективность лечения и степень влияния крапивницы на качество жизни пациента позволяют опросники. В мировой научной литературе существует специализированный термин – PROMs (Patient Reported Outcome Measures – показатели воздействия симптомов заболевания на жизнь, активность и здоровье больного путем объективизации его ответов), объединяющий опросники различных типов [41]. Согласно данным исследований, симптомы ХолК и ХолинергК значительно снижают качество жизни пациентов, ограничивают их профессиональную, физическую и социальную активность [14, 42, 43].

Выделяют два вида опросников в зависимости от выполняемой ими задачи:

- направленные на оценку контроля над симптомами крапивницы;
- определяющие степень влияния на качество жизни.

Существуют как универсальные инструменты, подходящие для всех дерматологических заболеваний (например, опросник по качеству жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями – Dermatology Quality Life Index (DQLI)) или всех видов хронической крапивницы (тест контроля над симптомами крапивницы – Urticaria Control Test (UCT)), так и специфические для определенного вида [44, 45].

Для мониторирования симптомов ХолК можно использовать следующие:

- индекс степени тяжести ХолК (Acquired Cold Urticaria Severity Index (ACUSI)) [22];
- опросник качества жизни при ХолК (Cold Urticaria Quality of Life Questionnaire (ColdU-QoL));
- оценка активности ХолК за 7 суток (Cold Urticaria Activity Score (ColdUAS)) [46].

- Для ХолинергК доступны следующие тесты:
- опросник качества жизни при ХолинергК (Cholinergic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CholU-QoL)) [43];
- оценка активности ХолинергК за 7 суток (Cholinergic Urticaria Activity Score (CholUAS)) [47].

Активное применение валидированных опросников в рутинной клинической практике позволяет объективно оценить влияние симптомов ХИК на качество жизни пациентов, ответ на проводимую терапию, динамические изменения выраженности клинических симптомов.

### **Заключение**

Таким образом, рассматриваемые формы ХИК – ХолК и ХолинергК – представляют значимый научный и практический интерес, обусловленный преимущественно молодым возрастом пациентов, выраженной длительностью заболевания, значительной частотой развития жизнеугрожающих реакций. Проведение провокационного тестирования с использованием специализированных инструментов, соблюдением определенных правил на подготовительном этапе нередко ограничено в условиях реальной клинической практики. Дополнительную сложность создает наличие атипичных форм ХолК и ХолинергК. Однако комплексное обследование пациентов с данными вариантами ХИК необходимо в качестве золотого стандарта верификации диагноза и возможного прогностического алгоритма тяжелого течения крапивницы. Формирование групп повышенного риска развития анафилаксии важно для назначения таким пациентам скоропомощной терапии, разработки персональных рекомендаций по изменению образа жизни.

Вспомогательными инструментами клинициста в практической работе служат валидированные опросники, позволяющие существенно сократить время сбора анамнестических данных, объективно оценить степень тяжести клинических проявлений крапивницы, в динамике своевременно увеличивать объем проводимой терапии, корректировать предложения по ограничительным мероприятиям.

Принципиально важно проводить просветительскую работу о важности провокационного тестирования, практичности и удобстве применения опросников. Решением существующих проблем может быть разработка диагностического алгоритма для пациентов с ХолК и ХолинергК, включающего маршрутизацию пациента в референсные центры по изучению крапивницы при невозможности проведения обследования, а также ознакомление специалистов амбулаторного звена с преимуществами валидированных объективизирующих тестов.

### **Литература**

- Федеральные клинические рекомендации. Крапивница. М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2023. 97 с.
- Maltseva N., Borzova E., Fomina D. et al. Cold urticaria – what we know and what we do not know. Allergy. 2021; 76 (4): 1077–1094.
- Борзова Е.Ю., Попова К.Ю., Курошки М. и др. Холинергическая крапивница: новые аспекты патогенеза, диагностики и терапии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2021; 24 (3): 211–226.
- Möller A., Henz B. Cold urticaria. In: Urticaria. Ed. by B. Henz, T. Zuberbier, J. Grabbe, E. Monroe. Springer, 1998: 69–78.
- Katsarou-Katsari A., Makris M., Lagogianni E. et al. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2008; 22 (12): 1405–1411.
- Godse K., Nadkarni N., Patil S., Farooqui S. Prevalence of cholinergic urticaria in Indian adults. Indian Dermatol. Online J. 2013; 4 (1): 62–63.
- Фомина Д.С., Мальцева Н.П., Сердотецкова С.А. и др. Эпидемиология хронических индуцированных крапивниц в городе Москве. Российский аллергологический журнал. 2022; 19 (3): 317–327.
- Zuberbier T., Althaus C., Chantraine-Hess S., Czarnetzki B. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults. J. Am. Acad. Dermatol. 1994; 31 (6): 978–981.
- Wanderer A., Grandel K., Wasserman S., Farr R. Clinical characteristics of cold induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria. J. Allergy Clin. Immunol. 1986; 78: 417–423.
- Krause K., Spohr A., Zuberbier T. et al. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. Allergy. 2013; 68: 921–928.
- Magerl M., Altrichter S., Borzova E. et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – the EAACI/GA(2)LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. Allergy. 2016; 71 (6): 780–802.
- Pereira A., Motta A., Kalil J., Agondi R. Chronic inducible urticaria: confirmation through challenge tests and response to treatment. Einstein (Sao Paulo). 2020; 18: eAO5175.
- Deza G., Brasileiro A., Bertolin-Colilla M. et al. Acquired cold urticaria: clinical features, particular phenotypes, and disease course in a tertiary care center cohort. J. Am. Acad. Dermatol. 2016; 75: 918–924.e2.
- Asady A., Ruft J., Ellrich A. et al. Cholinergic urticaria patients of different age groups have distinct features. Clin. Exp. Allergy. 2017; 47 (12): 1609–1614.
- Neittaanmäki H. Cold urticaria. Clinical findings in 220 patients. J. Am. Acad. Dermatol. 1985; 13: 636–644.

16. Altrichter S., Koch K., Church M.K., Maurer M. Atopic predisposition in cholinergic urticaria patients and its implications. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30: 2060–2065.
17. Curto-Barredo L., Archilla L., Vives G. et al. Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment. *Acta Derm. Venereol.* 2018; 98: 641–647.
18. Kolkhir P., Maurer M. In: *Urticaria and Angioedema*. Ed. by T. Zuberbier, C. Grattan, M. Maurer. Springer International Publishing, 2021: 77–107.
19. Vadas P., Sinilaitė A., Chaim M. Cholinergic urticarial with anaphylaxis: an under recognized clinical entity. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2016; 4: 284–291.
20. Wanderer A., Hoffman H. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticular-like syndromes. *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* 2004; 24: 259–286.
21. Doeblas H., Rijnten W., Schröder F., Schirm J. Cold urticaria and virus infections: a clinical and serological study in 39 patients. *Br. J. Dermatol.* 1986; 114 (3): 311–318.
22. Siebenhaar F., Degener F., Zuberbier T. et al. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123: 672–679.
23. Bizjak M., Košnik M., Dinevski D. et al. Risk factors for systemic reactions in typical cold urticaria: results from the COLD-CE study. *Allergy*. 2022; 77 (7): 2185–2199.
24. Magerl M., Pisarevskaja D., Staubach P. et al. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H(1)-antihistamine dose escalation. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166 (5): 1095–1099.
25. Alangari A., Twarog F., Shih M., Schneider L. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics*. 2004; 113 (4): e313–e317.
26. Kulthan K., Ungprasert P., Jirapongsananuruk O. et al. Food-dependent exercise-induced wheals, angioedema, and anaphylaxis: a systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10 (9): 2280–2296.
27. Мальцева Н., Фомина Д., Сердотецкова С. и др. Холинергическая крапивница: поиск предикторов тяжести течения и ответа на терапию. *Российский аллергологический журнал*. 2023; 20 (1): 19–28.
28. Komarow H., Arceo S., Young M. et al. Dissociation between history and challenge in patients with physical urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2: 786–790.
29. Murphy G., Black A., Greaves M. Persisting cholinergic erythema: a variant of cholinergic urticarial. *Br. J. Dermatol.* 1983; 109 (3): 343–348.
30. Mayou S., Kobza Black A., Eady R., Greaves M. Cholinergic dermographism. *Br. J. Dermatol.* 1986; 115 (3): 371–377.
31. Zuberbier T., Abdul Latiff A.H., Abuzakouk M. et al. The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022; 77: 734–766.
32. Mathelier-Fusade P., Aïssaoui M., Bakhos D. et al. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria. *Arch. Dermatol.* 1998; 134: 106–107.
33. Siebenhaar F., Staubach P., Metz M. et al. Peltier effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 1224–1225.
34. Kaplan A., Gray L., Shaff R. et al. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1975; 55: 394–402.
35. Maurer M., Fluhr J., Khan D. How to approach chronic inducible urticarial. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6 (4): 1119–1130.
36. Сердотецкова С., Данилычева И., Фомина Д. и др. Хроническая индуцированная крапивница: классификация, современные аспекты диагностики и терапии. *Российский аллергологический журнал*. 2023; 20 (1): 74–96.
37. Altrichter S., Salow J., Ardelean E. et al. Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria. *J. Dermatol. Sci.* 2014; 75 (2): 88–93.
38. Fukunaga A., Washio K., Hatakeyama M. et al. Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and management. *Clin. Auton. Res.* 2018; 28 (1): 103–113.
39. Nakamizo S., Egawa G., Miyachi Y., Kabashima K. Cholinergic urticaria: pathogenesis-based categorization and its treatment options. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012; 26 (1): 114–116.
40. Kiistala R., Kiistala U. Local cholinergic urticaria at methacholine test site. *Acta Derm. Venereol.* 1997; 77 (1): 84–85.
41. Churraca K., Pomare C., Ellis L. et al. Patient-reported outcome measures (PROMs): a review of generic and condition-specific measures and a discussion of trends and issues. *Health Expect.* 2021; 24 (4): 1015–1024.
42. Jain S., Mullins R. Cold urticaria: a 20-year follow-up study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30 (12): 2066–2071.
43. Ruft J., Asady A., Staubach P. et al. Development and validation of the Cholinergic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire (CholU-QoL). *Clin. Exp. Allergy*. 2018; 48 (4): 433–444.
44. AlOtaibi H., AlFurayh N., AlNooh B. et al. Quality of life assessment among patients suffering from different dermatological diseases. *Saudi. Med. J.* 2021; 42 (11): 1195–1200.
45. Weller K., Groffik A., Church M.K. et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (5): 1365–1372, 1372.e1–6.
46. Ahsan D., Altrichter S., Gutsche A., Bernstein J. Development of the cold urticaria activity score. *Allergy*. 2022; 77 (8): 2509–2519.
47. Koch K., Weller K., Werner A. et al. Antihistamine updos-ing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138: 1483–1485.



# РАЗЛИЧНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У МОНОЗИГОТНЫХ БЛИЗНЕЦОВ ПРИ СХОЖИХ РЕЗУЛЬТАТАХ АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Н.М. Ненашева, О.В. Себекина, Э.И. Хамитова, М.В. Малышева  
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

## Адрес для переписки:

Себекина Оксана Владимировна, sebekin1@mail.ru

## Ключевые слова:

моноиготные близнецы, аллергия, молекулярная  
аллергодиагностика, аллергенные молекулы,  
аллергочип ALEX2, аллерген-специфическая  
иммунотерапия

## Резюме

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о росте распространенности аллергических заболеваний. Идентификация причинно-значимых (клинически значимых) аллергенов имеет решающее значение для установления точного диагноза и служит основой для правильного выбора терапии пациентам с аллергопатологией. В статье представлен клинический случай близнецов 15 лет с разными клиническими фенотипами аллергии. Анализируются клинические проявления пациентов, спектр сенсибилизации каждого, обсуждается использование методов молекулярной аллергодиагностики для прогностической оценки аллергического заболевания и выбора терапии каждому близнеццу. В представленном случае определение профиля сенсибилизации позволило выработать оптимальную тактику ведения пациентов с аллергопатологией. Использование технологии аллергочипа ALEX2 (MacroArray Diagnostics, Вена, Австрия) для определения уровня IgE-антител к различным аллергенным молекулам помогло охарактеризовать весь спектр имеющейся сенсибилизации каждого близнеца, распознать и дифференцировать истинную IgE-опосредованную сенсибилизацию и перекрестную реактивность у пациентов с поливалентной аллергией, сопоставить положительную сенсибилизацию к экстрактам или молекулам аллергена с клиническими симптомами пациентов и выбрать клинически значимый аллерген для проведения аллерген-специфической иммунотерапии одному из близнецов.

# DIFFERENT CLINICAL MANIFESTATIONS IN MONOZYGOTIC TWINS WITH SIMILAR RESULTS OF ALLERGY DIAGNOSTICS. CLINICAL CASE

N.M. Nenasheva, O.V. Sebekina, E.I. Khamitova, M.V. Malysheva  
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

## For correspondence:

Oksana V. Sebekina, sebekin1@mail.ru

## Key words:

monozygotic twins, allergy, molecular allergy diagnostics, allergen molecules, allergy chip ALEX2, allergen-specific immunotherapy

## For citation:

Nenasheva N.M., Sebekina O.V., Khamitova E.I.,  
Malysheva M.V. Different clinical manifestations  
in monozygotic twins with similar results of allergy diagnostics.  
Clinical case. Practical Allergology. 2023; 2: 20–24.  
DOI 10.46393/27129667\_2023\_2\_20

## Summary

The results of epidemiological studies indicate an increase in prevalence of allergic diseases. Identification of clinically significant allergens is crucial for an accurate diagnosis and serves as a basis of choosing a correct therapy for patients with allergic diseases. The article presents a clinical case of 15-year-old twins with different clinical manifestations of allergy. We analyzed clinical manifestations and sensitization spectrums of our patients, discussed the use of molecular allergy diagnostics methods for predictive evaluation of allergic diseases and treatment choices for each twin. Sensitization identification allowed us to develop optimal tactics for treating patients with allergic diseases. The use of allergy chip ALEX2 (MacroArray Diagnostics, Vienna, Austria) to determine IgE antibodies level to various allergen molecules helped us identify the entire sensitization spectrum of each twin, recognize and differentiate IgE-mediated sensitization and cross-reactivity in patients with polyvalent allergy, compare positive sensitization to allergen extracts and molecules with clinical symptoms, select a clinically significant allergen for allergen-specific immunotherapy for one of the twins.

## Введение

Аллергические заболевания (АЗ) поражают примерно треть населения мира в целом. АЗ – гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся повышенным уровнем IgE в сыворотке крови и гиперчувствительностью к обычно «безобидным» антигенам. Клинически атопия может проявляться бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и конъюнктивитом, атопическим дерматитом, аллергией на укусы насекомых, пищевой аллергией вплоть до тяжелой системной анафилаксии. Из-за масштабности проблемы во всем мире предпринимаются усилия по выявлению факторов, способствующих развитию АЗ. Эпидемиологические исследования семей, состоящих из нескольких поколений и большого числа близнецов, ясно указывают на влияние генетического компонента в формировании АЗ [1].

В патогенезе атопии участвуют разные гены, которые регулируют наличие повышенных уровней общего иммуноглобулина Е (IgE) в сыворотке и специфических IgE. Исследования полигеномного сцепления и ассоциаций генов-кандидатов выявили более 120 генов, которые связаны с атопическими заболеваниями, но не было выявлено основных генов предрасположенности к астме и атопии, что подчеркивает сложную гетерогенность наследственности при АЗ и развитии отдельных клинических фенотипов [2].

Воздействие окружающей среды представляется важным для изменения транскрипции и трансляции соответствующих генов восприимчивости. Молекулярные изменения ДНК и хроматина, которые оставляют лежащую в основе последовательность ДНК неизмененной и являются митотически наследуемыми и обратимыми, известны как эпигенетические изменения. Эти изменения возникают посредством множества механизмов, включая модификацию гистонов (посредством метилирования или ацетилирования), метилирования ДНК или с помощью интерферирующих РНК (микроРНК, малых интерферирующих РНК и длинных некодирующих РНК). Имеются убедительные доказательства эпигенетической регуляции иммунной реакции у человека, начиная с пренатального периода [3].

Монозиготные близнецы имеют высокую конкордантность в отношении АЗ и синтеза специфических IgE

к ингаляционным и пищевым аллергенам [4]. С одной стороны, у близнецов имеется генетическая предрасположенность, а с другой стороны, под влиянием окружающей среды запускаются эпигенетические механизмы. D.P. Strachan и соавт. показали, что у генетически идентичных близнецов часто наблюдаются разные проявления атопии, что указывает на существенную роль факторов окружающей среды [5].

Имеющиеся исследования близнецов с атопией показывают, что риск развития аллергии передается по наследству, при этом частота возникновения АЗ, в том числе бронхиальной астмы, пищевой аллергии, атопического дерматита, аллергического ринита, значительно выше у монозиготных близнецов по сравнению с dizиготными близнецами [3]. В связи с этим очень важна ранняя диагностика АЗ у детей.

Традиционная диагностика аллергии проводится с использованием экстрактов аллергенов, состав которых чрезвычайно разнообразен: белки, пептиды, гликопротеиды, полисахариды, производные липидов и т.д. Объясняется это тем, что для получения аллергенных экстрактов используются разные источники сырья, методы изготовления и способы очистки. Из-за этого препараты разных фирм-производителей также отличаются значительной вариабельностью по составу антигенных компонентов и биологической активности [6]. Прогресс в молекулярной биологии, произошедший за последние десятилетия, позволил идентифицировать и подробно охарактеризовать аллергены на молекулярном уровне, что сыграло немаловажную роль в появлении самого перспективного направления диагностики современной аллергологии – молекулярной аллергодиагностики [7].

В наши дни работу врача аллерголога-иммунолога невозможно представить без применения современных методов определения сенсибилизации пациентов. Диагностикум ALEX2 (MacroArray Diagnostics, Вена, Австрия) позволяет исследовать расширенный IgE-профиль пациентов. Его отличительной особенностью является наиболее широкий спектр – до 300 аллергокомпонентов, доступных для диагностики при одновременном определении общего IgE в рамках одного теста. Использование этой тест-системы позволяет проводить компонентную аллергодиагностику с выделением до-



минирующего сенсибилизирующего триггера в случаях моно- и поливалентной сенсибилизации. Результаты теста влияют на определение показаний для назначения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), позволяют оценить риск анафилаксии и прогнозировать дальнейшую тактику лечения и ведения пациента [8].

В клиническом случае, представленном ниже, обследование пациентов-близнецов началось по классическому алгоритму диагностики IgE-опосредованных аллергических заболеваний: с анализа жалоб, анамнеза, оценки клинических симптомов и проведения специфического кожного тестирования, которое помогло сформулировать диагноз и назначить индивидуальное лечение каждому близнеццу. По результатам кожных тестов оба пациента полисенсибилизированы, поэтому понадобились дополнительные методы дообследования.

### Клинический случай пациентов – одногодичевых близнецов

Первый близнец – мальчик А. родился с весом 2650 г, ростом 47 см, второй близнец – мальчик В. родился с весом 2700 г, ростом 48 см, по шкале APGAR 8 баллов.

Малыши от первой нормальной беременности, находились на грудном вскармливании до 10 месяцев. Новорожденный период без особенностей.

Мать и отец страдают аллергическим ринитом, в квартире соблюдается гипоаллергенный режим, домашних животных нет.

Из анамнеза пациента – близнеца А.: с 5 лет беспокоят симптомы ринита, конъюнктивита (слезотечение и зуд глаз, многократное чихание) в весенний период. Наблюдался у педиатра.

С 7 лет заложенность носа стала почти круглогодичной, а весной к симптомам ринита и конъюнктивита присоединились приступообразный кашель, эпизоды затрудненного дыхания.

В 8 лет аллергологом проведено специфическое аллергологическое обследование: по результатам кожных тестов выявлена сенсибилизация к бытовым (домашняя пыль 2+, библиотечная пыль 2+), эпидермальному аллергенам (перо 2+), пыльце деревьев (береза 2+, ольха 3+, лещина 3+), злаковых трав (тимофеевка 2+, овсяница 2+, ежа 2+, райграс 1+). Выставлен диагноз: «Аллергический ринит, конъюнктивит. Бытовая, пыльцевая аллергия». Назначенная терапия: неседативные антигистаминные препараты, при приступах бронхоспазма – ингаляции Беродуала и Пульмикорта с положительным эффектом.

В 2017 г. (в 9 лет) приступы удушья участились, по протоколу спирометрии: нарушения по обструктивному типу, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) – 87%, проба с бронхолитиком – 12%. Общий IgE – 535 МЕ/мл, кожное тестирование выявило сенсибилизацию к клещу домашней пыли птеронис-

синус 2+, смеси луговых трав 2+, эпителию кошки 1+, ржи посевной 2+, пыльце ольхи 3+, березы 3+, лещины 3+, дуба 2+, полыни 1+. Впервые выставлен диагноз: «Бронхиальная астма, атопическая форма, впервые выявленная. Аллергический ринит, конъюнктивит. Бытовая, эпидермальная, пыльцевая аллергия». Получал терапию: монтелукаст 7 мг, мометазона фуроат спрей назальный 50 мг, кромоглициевая кислота 20 мг (глазные капли), цетиризин 10 мг [9, 10]. Инициирован первый курс АСИТ с аллергеном клещей домашней пыли, который пациент самостоятельно прекратил в период цветения деревьев из-за значительного нарастания интенсивности симптомов риноконъюнктивита.

В мае 2018 г. усилились жалобы на приступообразный кашель в ночное время, возобновились приступы затрудненного дыхания на фоне фармакотерапии. При осмотре отмечены гиперемия конъюнктивы, заложенность носа, при аусcultации выслушивались сухие хрипы с обеих сторон. В этот период пациент впервые стал замечать, что при употреблении в пищу яблок появляется ангиоотек в области языка, мороженого с кусочками яблок – приступы затрудненного дыхания. При исследовании функции внешнего дыхания от 4 мая 2018 г.: ОФВ1 – 82%, проба с бронхолитиком положительная – прирост ОФВ1 на 14%. Окончательный диагноз: «Бронхиальная астма, атопическая форма, легкой степени тяжести, персистирующая. Аллергический персистирующий ринит, средней степени тяжести, обострение. Аллергический конъюнктивит, обострение. Бытовая, пыльцевая аллергия. Перекрестная пищевая аллергия к яблоку с клиникой бронхоспазма, орально-аллергического синдрома (ОАС). Латентная эпидермальная (шерсть кошки) сенсибилизация».

Рекомендована базисная терапия (сальметерол/флутиказон 25/125 мкг по одному вдоху два раза в день, мометазона фуроат спрей назальный 50 мг, кромоглициевая кислота 20 мг (глазные капли), цетиризин 10 мг [9, 10]. Для того чтобы уточнить весь спектр сенсибилизации и сопоставить его с клиническими симптомами, рекомендовано провести молекулярную аллергодиагностику для разработки дальнейшей тактики ведения пациента.

При интерпретации полученных результатов молекулярной аллергодиагностики (аллергочип ALEX2) у близнеца А. выявлен очень высокий уровень сенсибилизации к основной молекуле березы Bet v 1 (47,97 kUA/L) и молекулам ольхи, орешника, высокий уровень – к бытовым, эпидермальным аллергенам, яблоку, умеренный – к тимофеевке (табл. 1).

С учетом данных анамнеза, увеличения выраженности респираторных клинических проявлений и появления ОАС в весенний период, а также данных аллергочипа (определение клинически значимых молекул), врачом-аллергологом назначена АСИТ лечебным аллергеном березы, которую пациент получал в 2018–2020 гг.

**Таблица 1.** Результаты положительных IgE-ответов по данным аллергочипа ALEX2 близнеца А.

Обозначение	Аллергенная молекула	Концентрация IgE, кУА/Л
Dermatophagoides farinae	Der f1	14,03
Dermatophagoides farinae	Der f2	13,8
Dermatophagoides pteronyssinus	Der p2	5,7
Dermatophagoides pteronyssinus	Der p 23	8,11
Кот	Fel d1	5,5
Береза повислая	Bet v1	47,97
Береза повислая	Bet v6	2,27
Орешник (лещина)	Cor a1.0103	7,09
Ольха	Aln g1	2,76
Яблоко	Mal d3	18,6
Тимофеевка луговая	Phl p1	1,93
Тимофеевка луговая	Phl p2	0,74
Тимофеевка луговая	Phl p7	2,8
Рожь, пыльца	Sec c pollen	0,81

После двух курсов АСИТ на контрольном исследовании функции внешнего дыхания в августе 2020 г.: ОФВ1 – 88%, проба с бронхолитиком отрицательная. Пациент отметил положительную динамику: в сезон палинации приступы удушья редкие, слезотечение не беспокоит, уменьшились заложенность носа и потребность в фармакотерапии, кроме того, регрессировали проявления ОАС.

Анамнез брата-близнеца В.: с 1,5 лет начали беспокоить папулезная сыпь, шелушение и сухость кожи щек, шеи, локтевых и подколенных сгибов. Наблюдался педиатром по поводу атопического дерматита, длительно применялись эмоленты с положительным эффектом. Рецидивы дерматита редкие, купируются короткими курсами топических глюкокортикоидов (бетаметазон 0,05% в виде крема). Высыпания на коже локтевых сгибов усиливаются в холодное время года, весной, на фоне погрешностей в диете, но четкой связи обострения атопического дерматита с конкретным продуктом родители не обнаружили.

Пациент осмотрен allergologom, респираторных клинических проявлений не выявлено. В 2018 г. по результатам кожного тестирования выявлена сенсибилизация к клещу домашней пыли птерониссинус 3+, пыльце березы 2+, смеси луговых трав 2+, эпителию морской свинки 1+. Выставлен диагноз: «Атопический дерматит детского возраста, ограниченно-локализованная форма, легкая степень тяжести. Оценка по SCORAD 12 баллов. Бытовая, пыльцевая аллергия».

Общий IgE – 870 МЕ/мл.

Для решения вопроса о целесообразности соблюдения диеты и для возможного расширения рациона питания, уточнения профиля сенсибилизации пациента назначен allergochip ALEX2 (табл. 2).

У пациента В. выявлен высокий уровень сенсибилизации к пылевым молекулам и умеренный – к пыльцевым и эпидермальным компонентам.

**Таблица 2.** Результаты положительных IgE-ответов по данным allergochipa ALEX2 близнеца В.

Обозначение	Аллергенная молекула	Концентрация IgE, кУА/Л
Dermatophagoides farinae	Der f2	17,21
Dermatophagoides pteronyssinus	Der p1	10,18
Dermatophagoides pteronyssinus	Der p21	9,91
Кот	Fel d1	2,03
Кот	Fel d7	1,23
Морская свинка	Cav p1	0,43
Береза повислая	Bet v1	2,05
Береза повислая	Bet v2	5,14
Береза повислая	Bet v6	2,53
Орешник (лещина)	Cor a1.0103	1,9
Тимофеевка луговая	Phl p2	4,66
Тимофеевка луговая	Phl p7	1,71

Пациенту В. allergologom даны рекомендации по соблюдению гипоаллергенного режима (уменьшение в помещении концентрации клещей домашней пыли), расширению рациона питания с увеличением употребления клетчатки, фруктов, овощей, постоянному использованию эмолентов, а в периоды обострения – применению топических ингибиторов кальциниеврина [11].

#### Обсуждение тактики ведения пациентов – монозиготных близнецов

Назначенный врачом-allergologom анализ allergochipa ALEX2 помог определить полный профиль сенсибилизации близнеца А. и выделить причинно-значимый allergen, который коррелирует с выраженным клиническими симптомами АЗ. Полученные результаты определения уровней специфических IgE к множеству allergokomponentov также сориентировали врача в выборе лечебного allergena для АСИТ.

В случае с пациентом В. рекомендованная врачом диагностическая тест-система ALEX2 позволила исключить наличие пищевых allergokomponentov как триггеров обострений атопического дерматита и отменить нецелесообразное соблюдение жесткой диеты, улучшить качество жизни ребенка, которого ранее ограничивали в разнообразии питания.

Молекулярная allergodiагностика, в том числе с использованием allergochipov, успешно внедряется в ежедневную практику allergologov. Применение мультиплексных платформ повышает точность и специфичность диагностических исследований IgE-обусловленных заболеваний, особенно при полисенсибилизации, у пациентов с респираторными клиническими симптомами, пищевой аллергией, атопическим дерматитом и анафилаксией. Один такой иммунологический анализ у пациента с множественной сенсибилизацией позволяет определить, является ли она истинной или перекрестно-реактивной, с помощью небольшого количества сыворотки. Преимущество иммуноанализа ALEX2 – отражение полной картины IgE-спектра пациента с allergopatologией [12].



Представляет интерес, что применение аллергочипа в нашем случае позволило обнаружить сходные компоненты аллергенов, которые, однако, вызвали развитие разных клинических фенотипов атопии у монозиготных близнецов.

Хотя монозиготные близнецы могут быть эпигенетически идентичны в первые годы жизни, с возрастом они начинают демонстрировать значительные различия в геномном распределении ДНК с 5-метилцитозином и ацетилировании гистонов, что приводит к формированию разнообразных клинических фенотипов АЗ [13].

В период 2005–2014 гг. в Корее проведено перекрестное исследование с участием 1296 пар близнецов, в том числе 1052 монозиготных и 244 dizиготных близнецов, в возрасте старше 20 лет. Продемонстрировано, что различия в фенотипическом проявлении бронхиальной астмы, атопического дерматита и аллергического риноконъюнктивита среди монозиготных близнецов одного и того же возраста и пола с одинаковым генетическим фоном свидетельствуют о потенциальном воздействии факторов окружающей среды [14].

Аналогичные результаты были получены в исследовании близнецов в Великобритании с участием 340 пар монозиготных и 533 пар дизиготных близнецов в возрасте от 18 до 72 лет [5].

Несмотря на данные опубликованных исследований, истинная природа фенотипических различий АЗ у близнецов остается плохо изученной и реальные причины несоответствия еще предстоит установить [15].

## Заключение

Положительный ответ специфических IgE-антител является клинически значимым только в том случае, если имеются соответствующие аллергические симптомы, которые связаны с воздействием этих аллергенов. Отрицательный результат специфических IgE к аллергocomпонентам, как правило, может исключить сенсибилизацию или риск аллергии на рассматриваемые аллергены.

Иммуноанализ на основе нанотехнологии макро-чипа (ALEX2, MacroArray Diagnostics, Вена, Австрия) является мультиплексным инструментом *in vitro* для высокоточной диагностики аллергии.

В приведенном клиническом случае точная характеристика каждой аллергенной молекулы и ее предполагаемая роль в клинических проявлениях имели важное значение для выяснения фенотипического разнообразия атопических заболеваний каждого из пациентов.

Аллергочип позволил выявить схожий спектр сенсибилизации пациентов-близнецов, которая проявлялась различающимися клиническими проявлениями атопии, и подобрать персонализированное лечение пациентам с аллергией.

Различия в проявлении болезни между парами монозиготных близнецов могут быть объяснены сочетанием взаимодействий генов и окружающей среды и эпигенетическими различиями.

Молекулярная аллергodiагностика – это настоящее и будущее диагностики аллергических заболеваний.

## Литература

1. Ono S.J. Molecular genetics of allergic diseases. *Annu. Rev. Immunol.* 2000; 18: 347–366.
2. Feijen M., Gerritsen J., Postma D.S. Genetics of allergic disease. *Br. Med. Bull.* 2000; 56 (4): 894–907.
3. Campbell D.E., Boyle R.J., Thornton C.A., Prescott S.L. Mechanisms of allergic disease – environmental and genetic determinants for the development of allergy. *Clin. Exp. Allergy.* 2015; 45 (5): 844–858.
4. Devonshire A., Gautam Y., Johansson E., Mersha T.B. Multi-omics profiling approach in food allergy. *World Allergy Organ. J.* 2023; 16 (5): 100777.
5. Strachan D.P., Wong H.J., Spector T.D. Concordance and interrelationship of atopic diseases and markers of allergic sensitization among adult female twins. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (6): 901–907.
6. Боков Д.О., Смирнов В.В. Особенности стандартизации экстрактов аллергенов как иммунобиологических препаратов, применяемых при диагностике и лечении аллергических заболеваний. *Молодой ученый.* 2014; 2 (61): 296–304.
7. Dramburg S., Hilger C., Santos A.F. et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2023; 34 (Suppl. 28): e13854.
8. Мокроносова М.А., Филимонова О.И., Желтикова Т.М. Новые технологии в компонентной аллергодиагностике. Клиническая лабораторная диагностика. 2021; 66 (8): 480–484.
9. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2021. Доступно по: [https://spulmo.ru/upload/kr/BA\\_2021.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf)
10. Аллергический ринит. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2020. Доступно по: [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/\\_2020.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/_2020.pdf)
11. Атопический дерматит. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2021. Доступно по: [https://dep\\_pediatr.pnzgu.ru/files/dep\\_pediatr.pnzgu.ru/1110\\_kr21l20mz.pdf](https://dep_pediatr.pnzgu.ru/files/dep_pediatr.pnzgu.ru/1110_kr21l20mz.pdf)
12. Čelakovská J., Bukač J., Cermáková E. et al. Analysis of results of specific IgE in 100 atopic dermatitis patients with the use of multiplex examination ALEX2-allergy explorer. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (10): 5286.
13. Vogt G., Huber M., Thiemann M. et al. Production of different phenotypes from the same genotype in the same environment by developmental variation. *J. Exp. Biol.* 2008; 211 (4): 510–523.
14. Lee E.J., Kim J.H., Choi H.G. et al. Comparison of the concordance of allergic diseases between monozygotic and dizygotic twins: a cross-sectional study using KoGES HTS data. *J. Pers. Med.* 2023; 13 (5): 721.
15. Fraga M.F., Ballestar E., Paz M.F. et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005; 102 (30): 10604–10609.



## ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИИ

### АЛЛЕРГОПАСПОРТ ПАЦИЕНТА



НАНОТЕХНОЛОГИИ В  
АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКЕ



Одновременное определение  
IgE и sIgE на основе экстрактов  
и молекулярных аллергокомпонентов



КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ  
НА 300 АЛЛЕРГЕНОВ:  
120 ЭКСТРАКТОВ И 180 МОЛЕКУЛ



Ингибиование перекрестно-  
реактивных CCDs

\* Подробности см. в инструкции по применению

[www.macroarraydx.com](http://www.macroarraydx.com)  
[www.inmunotech.ru](http://www.inmunotech.ru)



ИНМУНОТЕХ

МЕЖДУНАРОДНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ  
ИНОВАЦИОННЫЕ ИММУННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

\*Официальный дистрибутор продукции MADx в России и странах СНГ  
ООО «МФК ИНМУНОТЕХ». На правах рекламы.



# ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ ДОЗЫ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Г.Л. Игнатова<sup>1</sup>, Н.М. Ненашева<sup>2</sup>, В.Н. Антонов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Южно-Уральский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

## Адрес для переписки:

Ненашева Наталья Михайловна, 1444031@gmail.com

## Ключевые слова:

тяжелая бронхиальная астма, генно-инженерные биологические препараты, омализумаб

## Для цитирования:

Игнатова Г.Л., Ненашева Н.М., Антонов В.Н.

Возможности снижения дозы генно-инженерных препаратов при тяжелой аллергической бронхиальной астме: теория и практика. Практическая аллергология. 2023; 2: 26–32.

DOI 10.46393/27129667\_2023\_2\_26

## Резюме

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний в мире, затрагивая, по оценкам специалистов, более 348 млн человек всех возрастов. В лечении астмы акцент делается на достижении и поддержании контроля над ее клиническими симптомами. В последние годы значительную роль в лечении данной группы пациентов играют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Однако начиная с 2023 г. использование большинства ГИБП стало нерентабельным для многих медицинских организаций в РФ. Данное обстоятельство обусловило поиск путей сохранения доступности таргетной терапии для пациентов. Одним из инструментов может быть снижение дозы препарата или увеличение интервалов введения.

**Цель:** изучить сохранение клинической эффективности при коррекции (снижении) дозы препарата омализумаб у взрослых пациентов с тяжелой аллергической бронхиальной астмой.

**Материал и методы.** В Челябинской области в настоящее время 196 взрослых пациентов с тяжелой БА получают терапию ГИБП, из них 82 больных – омализумаб. В исследование было включено 36 взрослых (средний возраст составил  $49,13 \pm 6,1$  года) пациентов обоих полов, проходивших лечение или наблюдавшихся в Челябинском областном пульмонологическом центре с диагнозом «тяжелая аллергическая бронхиальная астма», получавших омализумаб в инициирующей дозе 450 мг. Пациенты получали омализумаб более одного года (средняя длительность лечения –  $4,6 \pm 0,3$  года). После достижения стойкого контроля БА и снижения дозы омализумаба на 150 мг пациентов наблюдали в течение 12 месяцев, оценивая контроль БА по АСТ, частоту обострений, функцию легких, эозинофилию крови и общий IgE. Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ Statistica 13 для Windows. Ассоциацию считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** На контрольном визите после подписания информированного согласия по решению врачебной комиссии всем пациентам доза омализумаба была снижена до 300 мг с интервалом введения один раз в месяц. За 12 месяцев наблюдения ни один из пациентов не прекратил лечение препаратом по любым причинам, а доза омализумаба оставалась стабильной. Контроль над симптомами БА сохранялся на протяжении всего периода наблюдения – как на начальном этапе после снижения дозы, так и через 6 и 12 месяцев. Число клинически значимых обострений БА не превысило данный показатель за предыдущий период наблюдения ( $1,3 \pm 0,1$ ). Функциональные показатели спирометрии значительно не изменились после снижения дозы биологического препарата. Уровень эозинофилов имел лишь незначительную тенденцию к увеличению к 12-му месяцу наблюдения ( $126,6 \pm 1,4 \times 10^9/\text{л}$ ). Уровень общего IgE увеличился с 96,3 до 124,2 МЕ/мкл ( $p < 0,05$ ), что не повлияло ни на степень контроля БА, ни на функциональные показатели пациентов.

**Заключение.** Снижение дозы ГИБП возможно у пациентов со стабильным течением БА, при наличии полного контроля над симптомами, стабильной функции легких, отсутствии тяжелых обострений на протяжении не менее 12 месяцев. Уменьшение дозы омализумаба на треть у взрослых пациентов с тяжелой аллергической БА, достигших стабильного контроля, не приводит к его потере, снижению функциональных показателей, увеличению частоты обострений при наблюдении на протяжении 12 месяцев. В рамках существующих ограничений тарифов ФОМС снижение дозировки ГИБП экономически целесообразно.

# POSSIBILITIES OF DOSE REDUCTION OF GENETICALLY ENGINEERED DRUGS IN SEVERE ALLERGIC BRONCHIAL ASTHMA: THEORY AND PRACTICE

G.L. Ignatova<sup>1</sup>, N.M. Nenasheva<sup>2</sup>, V.N. Antonov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>South Ural State Medical University

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

## For correspondence:

Natalya M. Nenasheva, 1444031@gmail.com

## Key words:

severe bronchial asthma, genetically engineered biological agents, omalizumab

## For citation:

Ignatova G.L., Nenasheva N.M., Antonov V.N. Possibilities of dose reduction of genetically engineered drugs in severe allergic bronchial asthma: theory and practice. Practical Allergology. 2023; 2: 26–32.

DOI 10.46393/27129667\_2023\_2\_26

## Summary

Bronchial asthma (BA) is one of the most common chronic non-communicable diseases in the world, affecting more than 348 million people of all ages, according to experts. The emphasis in the treatment of asthma is on achieving and maintaining control of its clinical symptoms. In recent years, a significant role in the treatment of this group of patients is played by genetically engineered biological drugs (GEBDs). However, starting from 2023, the use of most GEBPs has become unprofitable for most medical organizations in the Russian Federation. This circumstance influenced the search for ways to maintain the availability of targeted therapy for patients. One of the tools may be to reduce the dose of the drug or increase the intervals of administration.

**Aim:** to study the maintenance of clinical efficacy with a dose adjustment (reduction) of omalizumab in adult patients with severe allergic bronchial asthma.

**Material and methods.** In the Chelyabinsk region, 196 adult patients with severe asthma are currently receiving GEBD, of which 82 patients are omalizumab. The study included a total of 36 adult patients (mean age  $49.13 \pm 6.1$  years) of both sexes who underwent treatment or observation in the Chelyabinsk Regional Pulmonology Center with a diagnosis of severe allergic bronchial asthma, who received omalizumab with an initiating dose of 450 mg. Patients received omalizumab for more than 1 year (mean duration of use  $4.6 \pm 0.3$  years). After achieving stable control of asthma and reducing the dose of omalizumab by 150 mg, patients were followed up for 12 months, evaluating: control of asthma by AST, the frequency of exacerbations, lung function, blood eosinophilia and total IgE. Statistical data analysis was carried out using the Statistica 13 software package for Windows. The association was considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** At the control visit, after signing the informed consent, by the decision of the medical commission, the dose of omalizumab was reduced to 300 mg for all patients with an interval of administration once a month. During 12 months of follow-up, none of the patients discontinued treatment with the drug for any reason, and the dose of omalizumab remained stable. The control of asthma symptoms was maintained throughout the entire follow-up period, both at the initial stage after dose reduction and after 6 and 12 months. The number of clinically significant BA exacerbations did not exceed this indicator for the previous observation period ( $1.3 \pm 0.1$ ). The functional parameters of spirometry did not change significantly after the dose of the biological preparation was reduced. The level of eosinophils had only a slight tendency to increase by the 12<sup>th</sup> month of observation ( $126.6 \pm 1.4 \times 10^9/l$ ). The value of total IgE increased from 96.3 to 124.2 IU/ $\mu$ l ( $p < 0.05$ ), while it did not affect either the level of BA control or the functional parameters of the patients.

**Conclusions.** Reducing the dose of genetically engineered drugs may be considered in patients with a stable course of asthma, complete control of symptoms, stable lung function, and no severe exacerbations for at least 12 months. Reducing the dose of omalizumab by a third in adult patients with severe allergic asthma who have achieved stable control does not lead to loss of control, a decrease in functional parameters, and an increase in the frequency of exacerbations when observed for 12 months. Reducing the dosage of GEBD is economically feasible, within the existing restrictions on MHIF tariffs.



**Б**ронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний в мире, затрагивая, по оценкам специалистов, более 348 млн человек всех возрастов [1, 2]. По данным эпидемиологического исследования, в России распространенность БА среди взрослых составляет 6,9% [2], а среди детей и подростков – около 10% [3]. Особую озабоченность вызывают пациенты с трудной для лечения БА, у которых симптомы не контролируются, несмотря на лечение на ступени 4 или 5 по критериям Глобальной инициативы по бронхиальной астме (GINA). Во многих случаях БА может быть трудной для лечения вследствие модифицируемых факторов, таких как неправильная техника ингаляции, плохая приверженность лечению, курение или сопутствующие заболевания, или из-за неправильного диагноза [2].

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) – трудно поддающаяся лечению астма, которая остается неконтролируемой, несмотря на приверженность максимально оптимизированной терапии и лечению сопутствующих заболеваний, или ухудшается при снижении высоких доз глюкокортикоидов (ГКС) [2].

В лечении астмы акцент делается на достижении и поддержании контроля над ее клиническими симптомами: хрипы, одышка, кашель, стеснение в грудной клетке. Для большинства пациентов клинический контроль обычно достигается при использовании низких и средних доз ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия (ДДБА). В мире растет доля пациентов, которые не могут достичь контроля, несмотря на лечение высокими дозами ИГКС, ДДБА и в некоторых случаях даже системных кортикостероидов (СГКС). По оценкам, эта группа составляет 10–20% всех пациентов с астмой [4]. В последние годы значительную роль в лечении данной группы пациентов играют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Первым из них и в течение длительного времени единственным препаратом, доступным в клинической практике для дополнительной терапии неконтролируемой астмы, был омализумаб – гуманизированное антитело к иммуноглобулину Е (IgE) [5].

Терапевтическая эффективность омализумаба зависит от ключевых плейотропных функций, выполняемых IgE в патобиологии аллергической астмы. Основной отличительной чертой аллергической астмы является увеличение продукции IgE, направленного против ингаляционных аллергенов, определяемых как атопия. Многие события, участвующие в развитии астмы, опосредуются активацией высокоаффинных и низкоаффинных рецепторов IgE, расположенных на поверхности как иммуновоспалительных, так

и структурных клеток дыхательных путей. Активируя свои специфические рецепторы, IgE реализуют сложные патофизиологические агенты, включающие тучные клетки, базофилы, эозинофилы, дендритные клетки, бронхиальные эпителиальные клетки и гладкие мышечные клетки дыхательных путей. Эта клеточная матрица, управляемая IgE, может быть разрушена омализумабом [6].

Основные клинические и функциональные результаты фармакологического воздействия омализумаба включают значительное снижение количества и тяжести обострений астмы, лучший контроль симптомов и уменьшение ограничения воздушного потока. Таким образом, назначение омализумаба при ТБА представляет собой пример таргетной медицины, направленной против конкретной биологической цели, а именно IgE, который чрезмерно экспрессируется у пациентов с атопией и играет заметную роль в патофизиологии БА. Поскольку омализумаб в настоящее время является единственным доступным анти-IgE терапевтическим средством, он играет уникальную роль биологического препарата первого выбора для лечения тяжелой аллергической/атопической астмы [7].

После введения в 2023 г. новых тарифов Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС) использование большинства ГИБП стало нерентабельным для многих медицинских организаций. Данное обстоятельство обусловило поиск путей сохранения доступности таргетной терапии для пациентов. Одним из инструментов может быть снижение дозы препарата или увеличение интервалов введения. В мировой литературе имеются единичные исследования, показывающие сохранение эффективности и безопасность снижения дозы ГИБП при ТБА [8–10].

Цель – изучить сохранение клинической эффективности при коррекции (снижении) дозы препарата омализумаб у взрослых пациентов с тяжелой аллергической бронхиальной астмой.

## Материал и методы

**Дизайн исследования.** Нами проведено одноцентровое открытое наблюдательное когортное исследование.

**Критерии соответствия.** В Челябинской области в настоящее время 196 взрослых пациентов с тяжелой БА получают терапию ГИБП, в том числе 82 больных – омализумаб. Из них в исследование были включены 36 взрослых пациентов обоих полов, получавших омализумаб в инициирующей дозе 450 мг.

Критериями включения служили: возраст пациентов от 18 до 65 лет, установленный клинический диагноз аллергической ТБА, терапия омализумабом в дозе 450 мг, достижение стабильного контроля БА на фоне биологической терапии омализумабом.

**Критерии исключения:** отсутствие контроля БА на фоне лечения омализумабом, наличие тяжелых обострений БА за предыдущие 12 месяцев, лечебная доза омализумаба (больше или меньше 450 мг).

**Условия проведения.** Наблюдение и обследование пациентов осуществлялись в условиях областного пульмонологического центра (Челябинск).

**Продолжительность исследования.** Исследование проводилось в период с апреля 2022 г. по апрель 2023 г.

**Описание медицинского вмешательства.** Диагноз «бронхиальная астма» устанавливали на основании диагностического алгоритма, представленного в актуальных клинических рекомендациях [2]. Обследование включало общеклинические методы: общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и абсолютного числа эозинофилов, исследование функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), функциональная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), отношение ОФВ1/ФЖЕЛ) с проведением теста с бронхолитиком и специфические аллергологические методы: анализ данных аллергологического анамнеза, скарификационные кожные тесты с использованием неинфекционных аллергенов, а также исследование общего IgE и эозинофилов методом иммуноферментного анализа. Уровень контроля БА оценивали с использованием Asthma Control Test (ACT).

**Основной исход исследования.** В ходе исследования проведен анализ клинических симптомов, частоты обострений, особенностей течения БА, функции легких, маркеров эозинофильного воспаления у пациентов с тяжелой аллергической БА, получавших редуцированную дозу омализумаба после достижения стабильного контроля. Продемонстрирован сохранение клинического и функционального контроля заболевания на протяжении 12 месяцев на фоне применения сниженной дозы омализумаба.

**Дополнительные исходы исследования.** В рамках существующих ограничений тарифов ФОМС снижение дозировки ГИБП экономически целесообразно.

**Анализ в подгруппах.** Для достижения цели исследования сформирована группа пациентов, состоящая из 36 больных аллергической ТБА, получавших терапию омализумабом в дозе 450 мг один раз в четыре недели и достигших стабильного контроля заболевания. После уменьшения дозы до 300 мг пациентов наблюдали в течение 12 месяцев, анализируя клинические, функциональные и лабораторные данные. Анализ в подгруппах не проводился.

**Методы регистрации исходов.** Для регистрации исходов использовали индивидуальную карту пациента, в которой фиксировались данные анамнеза, общеклинического, функционального и лабораторного обследования.

**Этическая экспертиза.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГАУЗ ОКБ № 3 г. Челябинска (протокол № 3 от 25.03.2022).

**Статистический анализ.** Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистический анализ и визуализацию полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 13 для Windows. Ассоциацию считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

## Результаты

**Объект (участники) исследования.** В группу наблюдения вошли 36 взрослых пациентов, получавших омализумаб в инициирующей дозе 450 мг. Клинические показания для коррекции дозы: стабильное состояние пациента в течение минимум 12 месяцев на фоне терапии омализумабом; контроль симптомов бронхиальной астмы по ACT-тесту; отсутствие применения СГКС на протяжении последних 12 месяцев. Противопоказания для коррекции дозы: отсутствие полного контроля над симптомами БА, постоянное применение СГКС, частые обострения. Мониторируемые показатели на контрольных точках наблюдения 3, 6 и 12 месяцев: общее состояние пациента, количество обострений БА, контроль по опроснику ACT, показатели функции внешнего дыхания (ОФВ1, ФЖЕЛ, ОФВ1/ФЖЕЛ), уровень общего IgE, уровень эозинофилов в периферической крови.

**Основные результаты исследования.** Клиническая характеристика пациентов наблюданной группы представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристики пациентов при включении в исследование ( $n = 36$ )

Показатель	Значение
Пол: · муж. · жен.	16 20
Средний возраст, годы	49,13 ± 6,1
Среднее количество обострений до начала терапии омализумабом	3,2 ± 0,1
ACT-тест, средний балл	23,6 ± 0,3
Уровень эозинофилов крови, $\times 10^9/\text{л}$	123,4 ± 2,2
Уровень IgE, МЕ/мл	96,3 ± 2,1
ОФВ1, л	2,36 ± 0,1
ОФВ1, %	67,1 ± 0,3
ФЖЕЛ, л	3,3 ± 0,2
ФЖЕЛ, %	78,2 ± 0,2
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	68,1 ± 0,6
Средняя длительность применения омализумаба, годы	4,6 ± 0,3

**Таблица 2.** Показатели пациентов при динамическом наблюдении

Показатель	Исходное значение	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	p
Пол: • муж. • жен.	16 20	16 20	16 20	16 20	p > 0,05 p > 0,05
Количество обострений за прошедший период наблюдения, среднее	3,2 ± 0,1*	0	1,2 ± 0,1	1,3 ± 0,1	p < 0,05
АСТ-тест, средний	23,6 ± 0,3	23,3 ± 0,1	23,4 ± 0,2	23,4 ± 0,1	p > 0,05
Уровень эозинофилов, × 10 <sup>9</sup> /л	123,4 ± 2,2	112,1 ± 1,2	123,2 ± 1,1	126,6 ± 1,4	p > 0,05
Уровень IgE, МЕ/мл	96,3 ± 2,1	97,3 ± 2,2	111,3 ± 1,6	124,2 ± 1,8	p < 0,05
ОФВ1, л	2,36 ± 0,1	2,36 ± 0,1	2,28 ± 0,1	2,31 ± 0,1	p > 0,05
ОФВ1, %	67,1 ± 0,3	67,1 ± 0,1	66,6 ± 0,2	66,8 ± 0,2	p > 0,05
ФЖЕЛ, л	3,3 ± 0,2	3,2 ± 0,1	3,5 ± 0,1	3,2 ± 0,1	p > 0,05
ФЖЕЛ, %	78,2 ± 0,2	78,1 ± 0,2	78,5 ± 0,2	78,1 ± 0,1	p > 0,05
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	68,1 ± 0,6	68,1 ± 0,3	67,5 ± 0,3	69,1 ± 0,2	p > 0,05

\* Средняя частота тяжелых обострений БА до начала терапии омализумабом.

Как видно из представленных данных, количество тяжелых обострений до начала терапии омализумабом составило 3,2 ± 0,1 случая в год. В результате терапии омализумабом пациенты достигли и поддерживали стабильный контроль заболевания по уровню АСТ-теста, число тяжелых обострений сократилось в три раза, уровни эозинофилов в периферической крови и общего IgE находились в пределах референсных значений. Показатели функции внешнего дыхания оставались стабильными в течение предшествующих трех месяцев наблюдения. Все пациенты получали инъекции омализумаба в дозе 450 мг (три флакона) по крайней мере на протяжении более одного года.

На контрольном визите после подписания информированного согласия по решению врачебной комиссии всем пациентам доза омализумаба была снижена до 300 мг, с интервалом введения один раз в месяц. Все пациенты продолжили получать базисную терапию, соответствующую степени тяжести БА. В таблице 2 приведены результаты наблюдения за основными клинико-функциональными показателями в контрольных точках через 3, 6 и 12 месяцев терапии уменьшенной дозой омализумаба.

За 12 месяцев наблюдения ни один пациент не прекратил лечение препаратом по любым причинам, а доза омализумаба оставалась стабильной. Контроль над симптомами БА сохранялся на протяжении всего периода наблюдения – как на начальном этапе после снижения дозы, так и через 6 и 12 месяцев мониторинга. Число клинически значимых обострений БА не превысило данный показатель за предыдущий период наблюдения. АСТ-тест является валидированным и достаточно чувствительным опросником, рекомендованным для оценки контроля симптомов

БА как Российской респираторным обществом, так и экспертами GINA.

Уровень эозинофилов статистически значимо не изменился и имел лишь незначительную тенденцию к увеличению к 12-му месяцу наблюдения. В рутинной практике изменение уровня IgE после инициации терапии ГИБП не является критерием для коррекции дозы омализумаба, однако в клинических исследованиях, в которых изучалось изменение дозировки или кратности применения, данный показатель представлял определенный интерес для мониторирования [8]. Уровень общего IgE у пациентов в группе наблюдения статистически значимо увеличился с 96,3 до 124,2 МЕ/мл, что может быть объяснено механизмом действия омализумаба. При этом повышение общего IgE не повлияло ни на уровень контроля, ни на функциональные показатели пациентов в группе наблюдения. Данное обстоятельство требует дальнейшего наблюдения.

Особый интерес представляет динамика функциональных показателей респираторной системы, уровней ОФВ1 и ФЖЕЛ. Исходно у большинства пациентов регистрировалась фиксированная бронхиальная обструкция, что и определяло тяжесть клинических проявлений БА. При уменьшении дозы омализумаба была зафиксирована статистически незначимая тенденция к уменьшению показателя ОФВ1, без существенной динамики ФЖЕЛ. Таким образом, корректировка дозы ГИБП не повлияла на функциональные показатели респираторной системы, однако тенденция к снижению ОФВ1 требует дальнейшего мониторинга.

Корректировка дозы омализумаба позволила остаться в рамках бюджета, выделяемого в медицинских организациях на ГИБП, и не превысить рекомендуемые ФОМС тарифы. Данное обстоятельство дало



## **Значительную роль в лечении пациентов с тяжелой бронхиальной астмой играют генно-инженерные биологические препараты. Назначение омализумаба таким больным представляет собой пример таргетной медицины, направленной против конкретной биологической цели, а именно IgE, который чрезмерно экспрессируется у пациентов с атопией и играет заметную роль в патофизиологии астмы**

возможность 100% пациентов продолжить терапию, при этом без какого-либо ущерба для контроля основных симптомов БА.

*Дополнительные результаты исследования отсутствуют.*

*Нежелательных явлений не зарегистрировано.*

### **Обсуждение**

*Резюме основного результата исследования.* Уменьшение дозы омализумаба на треть у взрослых пациентов с аллергической ТБА, достигших стабильного контроля, не привело к его потере, снижению функциональных показателей, увеличению частоты обострений при наблюдении на протяжении 12 месяцев.

*Обсуждение основного результата исследования.* Вопросы о продолжении терапии биологическими препаратами, переключении между молекулами, возможности их комбинации, снижении дозы все чаще поднимаются в мировой литературе. При этом сколь-либо значимых и однозначных результатов исследований на сегодняшний день нет. Имеющиеся публикации имеют ряд ограничений как по количеству включенных пациентов (либо описание единичных случаев, либо небольшие группы пациентов), так и по дизайну протоколов [8–10].

В 2017 г. группой авторов во главе с Кристиан Доминго из Университета Барселоны был опубликован алгоритм ступенчатого подхода к снижению дозы омализумаба на примере 43 пациентов (исследование OMADORE) [8]. Протокол предусматривал возможность коррекции дозы в несколько этапов на протяжении 18 месяцев. Все пациенты находились на терапии СГКС. Согласно результатам исследования, терапия омализумабом могла быть прекращена у 34,3% пациентов, 22,9% удовлетворительно перенесли снижение дозы, а у 42,9% доза не могла быть изменена. Время последующих терапевтических действий после сокращения или прекращения лечения варьировалось от 12 до 30 месяцев. Не было никаких серьезных обострений, требующих чрезвычайной помощи или врачебного вмешательства. Таким образом, исследование OMADORE показало, что у более чем 50% пациентов

с ТБА, получающих СГКС, доза омализумаба может быть безопасно уменьшена или лечение может быть прекращено на основе прогрессирующего протокола снижения дозы.

В то же время в исследовании по снижению дозы омализумаба или увеличению интервалов введения препарата, проведенном в клинике Charité-Universitätsmedizin Berlin (Берлин, Германия), было показано, что у пациентов, у которых астма контролировалась омализумабом в течение длительного периода времени, увеличение интервала между дозами привело к лучшему сохранению контроля астмы, чем уменьшение дозы омализумаба [9]. Это было ретроспективное исследование, проведенное в период с 2009 по 2016 г. с использованием данных карт пациентов амбулаторной клиники отделения аллергии и включавшее в общей сложности 37 пациентов (10 мужчин и 27 женщин, средний возраст при первой инъекции омализумаба – 49 лет, диапазон – 19–74 года). У всех пациентов была диагностирована тяжелая аллергическая астма, использовались максимальные дозы ИГКС. Одннадцать пациентов, у которых была предпринята попытка снижения дозы, утратили контроль над симптомами в течение ближайших четырех месяцев. При этом обращает на себя внимание тактика коррекции дозы: ежемесячная доза омализумаба была уменьшена на одну треть или более (от 900 до 600 мг – два пациента, от 600 до 450 мг – восемь пациентов и от 450 до 300 мг – один пациент). В данном исследовании увеличение интервала дозирования примерно на треть привело к потере контроля над астмой только у 27% пациентов, тогда как снижение дозы также примерно на треть привело к ухудшению контроля БА у всех пациентов. Небольшая численность и разнородность группы пациентов, требующих очень разных доз омализумаба, ставят под сомнение результаты и сделанные выводы.

Наше исследование проведено на однородной группе взрослых пациентов с аллергической ТБА, достигших и поддерживающих контроль заболевания на одинаковой дозе омализумаба 450 мг



один раз в четыре недели, которую они получали постоянно по крайней мере на протяжении 12 месяцев. Всем пациентам доза омализумаба снижена на одну треть (300 мг один раз в четыре недели), и эту дозу препарата пациенты получали на протяжении 12 месяцев наблюдения, продемонстрировав сохранение клинического и функционального контроля БА. Мониторинг биологических маркеров эозинофильного воспаления показал, что на фоне приема сниженной дозы биологического препарата уровень эозинофилов крови значимо не изменился, а уровень общего IgE увеличился с 96,3 до 124,2 МЕ/мл, однако это повышение не повлияло ни на контроль БА, ни на функциональные показатели пациентов. Повышение общего IgE закономерно происходит на фоне терапии омализумабом. Это связано с тем, что период полувыведения IgE из сыворотки человека относительно короткий – 2,4 дня, тогда как период полувыведения комплексов «IgE + омализумаб» составляет 20 дней. Кроме того, омализумаб представляет собой антитело класса IgG с длительным периодом полувыведения из сыворотки, составляющим 26 дней. Учитывая, что свободный IgE и комплексы IgE с омализумабом невозможно различить с помощью обычных методов измерения общего IgE в сыворотке (например, ImmunoCAP Phadiotop, Thermo Fisher Scientific, Швеция), терапия омализумабом закономерно приводит к повышению общего IgE [5]. Вместе с тем уровень сывороточного IgE повышается примерно в течение одного-двух месяцев лечения омализумабом, а затем достигает плато [11]. Более того, некоторые долгосрочные наблюдения показывают, что уровень общего IgE в сыворотке немного снижается с течением времени при длительной терапии омализумабом [12, 13]. Поэтому не совсем понятно отмеченное нами повышение общего IgE на фоне продолжения терапии омализумабом в сниженной дозе. Данный факт требует дальнейшего исследования.

**Ограничения исследования.** Результаты, полученные в исследовании, имеют ограничения в связи с малым размером выборки. Необходимы дальнейшие исследования с привлечением большего числа пациентов и дополнительных центров.

### Заключение

Таким образом, на основании доступных литературных данных и собственных наблюдений можно сделать следующие выводы:

1. Уменьшение дозы ГИБП возможно только при соблюдении определенных критериев показаний и противопоказаний к корректировке дозы препарата.
2. Снижение дозы ГИБП возможно у пациентов со стабильным течением БА, при наличии полного контроля над симптомами, стабильной

функции легких, отсутствии тяжелых обострений на протяжении не менее 12 месяцев.

3. Уменьшение дозы омализумаба на треть у взрослых пациентов с аллергической ТБА, достигших стабильного контроля, не приводит к потере контроля, снижению функциональных показателей, увеличению частоты обострений.
4. В рамках существующих ограничений тарифов ФОМС снижение дозировки ГИБП может быть экономически целесообразно.

### Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. Доступно по: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) (дата обращения 18.07.2023).
2. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. 2021. Доступно по: <https://raaci.ru/dat/pdf/BA.pdf> (дата обращения 23.05.2023).
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». Под ред. Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, Е.Г. Кондюрина и др. 6-е изд., перераб. и доп. М.: МедКом-Про, 2022.
4. Ненашева Н.М. Возможности терапии тяжелой бронхиальной астмы: реальности и перспективы. Медицинский совет. 2013; 6: 16–26.
5. Gon Y., Maruoka S., Mizumura K. Omalizumab and IgE in the control of severe allergic asthma. Front. Pharmacol. 2022; 13: 839011.
6. Pelaia C., Calabrese C., Terracciano R. et al. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. Ther. Adv. Respir. Dis. 2018; 12: 1753466618810192.
7. Pelaia C., Crimi C., Varella A. et al. Molecular targets for biological therapies of severe asthma. Front. Immunol. 2020; 11: 603312.
8. Domingo C., Pomares X., Navarro A. et al. A step-down protocol for omalizumab treatment in oral corticosteroid-dependent allergic asthma patients. Br. J. Clin. Pharmacol. 2018; 84 (2): 339–348.
9. Bölke G., Church M.K., Bergmann K.C. Comparison of extended intervals and dose reduction of omalizumab for asthma control. Allergo J. 2019; 28 (1): 16–19.
10. Gon Y., Ito R., Maruoka S. et al. Serum free IgE guided dose reduction of omalizumab: a case report. Allergy Asthma Clin. Immunol. 2017; 13: 39.
11. Humbert M., Busse W., Hanania N.A. et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2014; 2: 525–531.
12. Gon Y., Ito R., Maruoka S. et al. Long-term course of serum total and free IgE levels in severe asthma patients treated with omalizumab. Allergol. Int. 2017; 67 (2): 283–285.
13. Steiß J.O., Schmidt A., Lindemann H. et al. Monitoring of omalizumab therapy in children and adolescents. Allergol. Select. 2018; 2 (1): 32–38.

# ЖИЗНЬ БЕЗ ВЛАСТИ АСТМЫ



 **Генолар®**  
ОМАЛИЗУМАБ



- Единственный класс биологической терапии, рекомендованный для лечения атопической бронхиальной астмы<sup>1-3</sup>.
- Снижает количество и частоту обострений<sup>4</sup>
- Способствует отмене или снижению приема ГКС<sup>4</sup>

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com) (Глобальная инициатива по астме. Глобальная стратегия контроля и предотвращения астмы, 2020. Доступно на [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)).

2. Федеральные клинические рекомендации по бронхиальной астме. 2019. URL: [https://spulmo.ru/upload/kr\\_bronhastma\\_2019.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf) (дата обращения 19.10.2020).

3. Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов Генолар® ЛП-006487 от 30.09.2020; Ксолар® ЛСР-000082 от 07.09.2020; Нукала® ЛП-004794 от 05.02.2020; Синкеиро® ЛП-004265 от 14.01.2020; Дулексент® ЛП-005440 от 30.05.2019; Фаземра ЛП-005492 от 15.10.2019.

4. Karen M. MacDonald, Abhishek Kavati, Benjamin Ortiz, Abdullaiz Alhossan, Christopher S. Lee & Ivo Abraham (2019). Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018, Expert Review of Clinical Immunology, 15:5, 553-569. (Карен М. Макдональд, Абхишек Кавати, Бенджамин Ортиз, Абдулаиз Алхоссан, Кристофер С. Ли & Иво Абрахам (2019). Краткосрочная и долгосрочная эффективность омализумаба при тяжелой аллергической астме: систематический обзор 42 исследований, опубликованных в 2008 - 2019 годах. Экспертный обзор в клинической иммунологии, 15:5, 553 - 569).

ГКС – глюкокортикоиды

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

ООО "Генериум-Нект", 601125, Владимирская обл., пос. Вольгинский,  
ул. Заводская, стр.273. Тел. +7(495)988-47-94.

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

# ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОННЫХ СИГАРЕТ НА РЕСПИРАТОРНУЮ СИСТЕМУ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

М.Ю. Передельская

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

## Адрес для переписки:

Передельская Марина Юрьевна, peredelskayaMJ@rmapo.ru

## Ключевые слова:

бронхиальная астма, электронные сигареты, табакокурение, эпидемиология

## Для цитирования:

Передельская М.Ю. Влияние электронных сигарет на респираторную систему детей и подростков с бронхиальной астмой. Практическая аллергология.

2023; 2: 34–38.

DOI 10.46393/27129667\_2023\_2\_34

## Резюме

XXI век привнес в быт и культуру человечества новое явление – электронные сигареты, электронные средства нагрева табака и прочие разновидности курительных устройств. Новые электронные девайсы набирают популярность среди молодого поколения, в том числе среди детей и подростков. Для того чтобы оценить воздействие этих устройств на организм человека, необходимо время и большое количество научных данных. Особенно важно понять, как эти устройства влияют на респираторный тракт и как это влияние отражается на тех, кто уже имеет патологию легких, в первую очередь бронхиальную астму. Статья посвящена обзору имеющихся данных о влиянии электронных сигарет на респираторную систему, особенно детей и подростков.

# THE EFFECT OF E-CIGARETTES ON THE RESPIRATORY SYSTEM OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

M.Yu. Peredelskaya

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

## For correspondence:

Marina Yu. Peredelskaya, peredelskayaMJ@rmapo.ru

## Key words:

bronchial asthma, e-cigarettes, tobacco smoking, epidemiology

## For citation:

Peredelskaya M.Yu. The effect of e-cigarettes on the respiratory system of children and adolescents with bronchial asthma. Practical Allergology. 2023; 2: 34–38.

DOI 10.46393/27129667\_2023\_2\_34

## Summary

The 21<sup>st</sup> century has brought a new phenomenon into the life and culture of mankind – electronic cigarettes, electronic means of heating tobacco and other types of smoking devices. New electronic devices are gaining popularity among the younger generation, including among children and teenagers. In order to assess the impact of these devices on the human body, a large amount of time and scientific data will be required. It is especially important to understand how these devices will affect the respiratory tract, and how this influence will affect those who already have lung pathology, primarily bronchial asthma. This article reviews the available data on the effect of electronic cigarettes on the respiratory system, primarily in children and adolescents.

## Введение

Употребление табака и курительных изделий является поведенческим фактором риска, воздействие на который существенно отражается на состоянии здоровья населения. Доказано положительное влияние отказа от курения на респираторную, сердечно-сосудистую, пищеварительную и другие системы организма человека. Помимо пользы отказа от курения для самих курильщиков, необходимо ограждать все население от пагубного влияния табачного дыма, в том числе от пассивного курения. Одно из важных направлений в комплексе мер борьбы с курением – просветительская работа, направленная на максимальное информирование населения обо всех негативных последствиях употребления табака и его влиянии на здоровье человека с целью снижения числа новых приверженцев.

В течение последних 15 лет во всем мире активно внедряется комплекс разработанных ВОЗ мер, направленных на сокращение курения. Россия является одной из стран, активно принимающих эти меры, и согласно докладу ВОЗ 2023 г., входит в список стран с наивысшими достижениями в этой области (рис. 1) [1].

Действительно, в России число курящих сокращается. Согласно данным, приведенным министром здравоохранения Российской Федерации М. Мурашко, в 2009 г. курили 39,5% взрослых, но уже в 2020 г. распространенность курения составила 21,5%, а в 2021 г. – 20,3%. Число курильщиков сократилось почти на 6% [2].

## Распространенность курения электронных сигарет

Наряду с классическими сигаретами, в 2011 г. появились новые средства употребления никотина – электронные

средства доставки никотина, а чуть позже, в 2015 г. – электронные средства нагревания табака. Появление на рынке табачных изделий электронных сигарет (ЭС) оказало влияние на структуру потребителей курительных изделий и привлекло в их ряды большое количество подростков и молодежи [3]. По данным анализа тенденций в потреблении табачных и никотинсодержащих изделий, в Российской Федерации по результатам онлайн-опросов 2019–2023 гг. был установлен устойчивый тренд, с высоким уровнем достоверности аппроксимации ( $R^2 = 0,9415$ ), увеличения доли потребителей ЭС. Однако по линии тренда скользящего среднего после 2022 г. отмечается существенное замедление роста этой доли: относительное увеличение доли в 2022 г. составило 27,4%, в 2023 г. – 1,7% [3]. Важно отметить, что в 2019–2023 гг. потребление ЭС и вейпов было более характерно для лиц юношеского и молодого (до 30 лет) возраста, с увеличением возраста отмечалось снижение доли потребителей ЭС. По данным за 2022 г., доля потребителей ЭС и вейпов среди лиц в возрасте 18 лет и младше составила 80,4% (в 2019 г. – 19,2%) [4]. Согласно результатам мировых опросов, отмечена высокая популярность этого типа курительных изделий среди подростков разных стран. Так, по данным Национального исследования табака среди молодежи, в США в 2020 г. 19,6% учащихся старших классов и 4,7% учащихся средних школ употребляли ЭС за 30 дней до интервью, а 22,5% учеников старших классов и 9,4% учеников средних школ сообщили о ежедневном использовании ЭС [5]. Конечно, данные о доле потребления ЭС подростками, полученные в разных странах, значительно отличаются. Многое зависит от инструментов изучения доли курящих людей и законодательной базы,



**Рис. 1.** Страны и территории с наивысшим уровнем достижений в области сокращения курения: Афганистан, Албания, Антигуа и Барбуда, Аргентина, Австралия, Барбадос, Бенин, Боливия, Бразилия, Бруней-Даруссалам, Болгария, Буркина-Фасо, Бурунди, Камбоджа, Канада, Чад, Чили, Колумбия, Конго, Коста-Рика, Эквадор, Египет, Сальвадор, Эфиопия, Гамбия, Греция, Гватемала, Гайана, Гондурас, Иран, Ирак, Ирландия, Ямайка, Иордания, Кыргызстан, Лаосская Народно-Демократическая Республика, Ливан, Ливия, Мадагаскар, Мальта, Маршалловы острова, Мавритания, Мексика, Намибия, Науру, Непал, Нидерланды, Новая Зеландия, Ницца, Северная Македония, Норвегия, оккупированная палестинская территория, включая Восточный Иерусалим, Пакистан, Панама, Папуа – Новая Гвинея, Парагвай, Перу, Республика Молдова, Румыния, Российская Федерация, Сент-Люсия, Сейшельские острова, Испания, Суринам, Таджикистан, Таиланд, Тринидад и Тобаго, Турция, Туркменистан, Уганда, Украина, Соединенное Королевство, Уругвай, Венесуэла (Боливарианская Республика) (адаптировано из [1])



регулирующей употребление данных изделий подростками и детьми. Кроме того, существует различие в структуре употребления таких изделий (наличие или отсутствие в них никотина). Однако в целом следует отметить высокую долю потребителей ЭС среди этой возрастной категории. В исследовании использования ЭС среди учащихся 14–17 лет, проведенном в семи странах Европейского союза, каждая из которых была представлена одним городом, показано, что примерно треть учащихся пробовали ЭС и треть – обычные сигареты. Однако регулярное употребление ЭС было менее распространенным явлением, чем регулярное употребление обычных сигарет (4% против 11% еженедельно) [6]. В целом подростки часто экспериментируют с употреблением сигарет, как классических, так и электронных. Социальные корреляты употребления ЭС подростками схожи с таковыми при обычном курении: мужской пол, более низкая успеваемость, курение и употребление сверстниками и родителями других веществ [6].

У подростков вероятность развития никотиновой зависимости выше, чем у взрослых, поскольку нейронные цепи, отвечающие за любопытство и стремление попробовать что-то новое, развиваются быстрее, чем цепи, связанные с контролем импульсов и принятием решений. Более того, их мозг более чувствителен к фармакологическому воздействию никотина, поэтому, чем раньше подростки начинают курить, тем меньше вероятность того, что они прекратят употреблять табачные изделия [7]. В исследованиях также сообщалось, что вейпинг связан с повышенным риском стать пользователем классических сигарет (так называемый эффект «шлюза»). Подростки, которые никогда не употребляли обычные сигареты, но пробовали электронные хотя бы один раз, имеют в три-четыре раза больший риск начать курить [8].

Опасность представляет собой и маркетинг, который в некоторой степени преподносит электронные устройства как более безопасные по сравнению с классическими сигаретами. Несомненно, отличия есть: так, ввиду отсутствия фактора горения электронные средства нагрева табака не приводят к образованию угарного газа, и не все вейпы содержат в своем составе никотин. Однако это не говорит о том, что они являются безопасной альтернативой классическому курению. Представляет интерес исследование, проведенное в 2014 г. во Флориде, в ходе которого старшеклассникам задавали вопросы об их отношении к курению, а также о наличии астмы и статусе курения. Отмечена более высокая распространенность употребления кальяна (14,0%) и ЭС (12,4%) среди подростков, страдающих астмой, в сравнении с их сверстниками (10,9 и 10,2% соответственно). Подростки, страдающие астмой, также подвергались повышенному риску употребления сигарет (скорректированное отношение шансов (СОШ) 1,24), кальяна (СОШ 1,32) и ЭС (СОШ 1,34). Важной информацией, полученной в ходе данного исследования, стало то, что подростки, страдающие астмой, также чаще по сравнению со своими сверстниками сообщали о проживании с людьми, которые употребляли сигареты, кальян и ЭС. Более того, подростки, страдающие астмой, с большей

убежденностью верили, что курение кальяна помогает людям чувствовать себя комфортнее в социальных ситуациях и заставляет людей «выглядеть круто» или вписываться в общество, а также в то, что сигареты снимают стресс [8]. В целом эти данные коррелируют с тем, что курение родителей связано с риском развития астмы у детей, а также с тем, что чаще курить начинают дети курящих родителей [9–11].

### Астма и электронные сигареты

Изучение влияния ЭС является актуальной темой. Основной объект исследований – воздействие различных типов ЭС на здоровье человека, в том числе их влияние на респираторный тракт. Аэрозоль из ЭС попадает во все отделы респираторного тракта. Его состав варьируется в зависимости от строения используемого устройства. Аэрозоли (пары), выделяемые ЭС, содержат ультрадисперсные частицы, такие как летучие карбонилы, активные формы кислорода, фураны, формальдегид и металлы (кадмий, свинец, никель, олово, медь, хром) [12]. Концентрация ультрадисперсных частиц, распределение частиц по размерам и характер осаждения в легких одинаковы для паров ЭС и обычных сигарет [13]. В 2017 г. опубликованы результаты исследования бронхоскопии здоровых некурящих, курильщиков сигарет и пользователей ЭС (вейперов). Анализ цитологии бронхоскопии здорового лаважа и щеточной биопсии, полученных при бронхоскопии здоровых некурящих, курильщиков сигарет и пользователей ЭС (вейперов). Анализ цитологии бронхоскопии здорового лаважа не выявил значимых различий ( $p > 0,05$ ) в типах клеток среди обследованных когорт. Примечательно, что некурящие хорошо переносили процедуру бронхоскопии, с минимальным кашлем (если таковой имелся) после интубации голосовых связок, а слизистая оболочка дыхательных путей была здоровой на вид (равномерный бледно-розовой цвет). Напротив, вейперы и здоровые курильщики, как правило, кашляли на протяжении всей процедуры, а у вейперов слизистая оболочка дыхательных путей была более эритематозной и раздраженной, чем у некурящих. Согласно результатам протеомного анализа данных, полученных при биопсии, у вейперов происходит изменение белкового профиля слизистой дыхательных путей, и он отличается от такового у курильщиков сигарет и некурящих людей, а среди самих вейперов выделяются группы по протеомному профилю [14].

Дети и подростки, в том числе страдающие бронхиальной астмой, являются пользователями электронных устройств для курения. По данным исследования A. Alnajem и соавт. (2020), в котором участвовали 1565 школьников Кувейта в возрасте от 16 до 19 лет, распространенность употребления ЭС в данной популяции составила 27,4%, и при анализе связи с астмой было показано, что потребители ЭС значительно чаще имели хрипы или текущую астму. Также отмечено статистически значимое повышение отсутствия контроля астмы. Подростки, употреблявшие оба вида курительных изделий (и классические, и электронные сигареты), продемонстрировали самые сильные ассоциации между симптомами астмы и статусом курения. Кроме того, распространенность неконтролируемых симптомов астмы была выше в 1,97 раза (95% доверительный интервал (ДИ)

1,35–2,88) по сравнению с группой «никогда не курил сигареты и никогда не употреблял электронные сигареты» [15]. В исследовании A.P. Tackett и соавт. оценили связь между самооценкой хрипов в предыдущие 12 месяцев и использованием ЭС у 7049 подростков без астмы (пациенты с установленным диагнозом астмы были исключены из исследования). Показано повышенное отношение шансов (ОШ) хрипов у тех, кто использовал ЭС в предыдущем году (ОШ 1,74; 95% ДИ 1,22–2,48). Примечательно, что в скорректированной модели после учета таких переменных, как этническая принадлежность, воздействие вторичного табачного дыма в домашних условиях, контакт с курильщиком в течение предыдущих семи дней и использование горючих табачных изделий, продемонстрировано, что эта связь не была столь значительной. Однако в многофакторной модели время, проведенное в тесном контакте с курильщиком в течение последних семи дней, было связано с хрипами в течение последних 12 месяцев (ОШ 1,54; 95% ДИ 1,22–1,95;  $p < 0,001$ ) [16]. S.J. Chung и соавт. на основании данных опроса, проведенного в 2018 г. среди 60 040 корейских учащихся средних и старших классов в возрасте 13–18 лет, оценили взаимосвязь между текущей астмой и/или аллергическим ринитом и статусом нового потребителя табачных изделий. Исследование подтвердило, что использование классических сигарет ассоциировано с риском аллергического ринита и астмы. У пользователей ЭС отмечен более высокий риск текущего аллергического ринита в сравнении с теми, кто никогда их не использовал. Однако связь между текущим использованием ЭС и астмой исчезла после поправки на множественные ковариаты. Взаимосвязь между частотой использования ЭС и текущей астмой показала аналогичный результат. Интересно, что те, кто когда-либо использовал электронные средства нагрева табака, имели значительно более высокий риск аллергического ринита и астмы, чем те, кто никогда не использовал их, независимо от статуса использования классических или электронных сигарет [17].

Многие исследования, посвященные изучению влияния ЭС на респираторное здоровье, являются наблюдательными и не позволяют установить причинно-следственную связь между заболеваниями легких и вейпингом. Отсутствуют данные по вейпингу у детей младше 12 лет [7]. При этом, согласно российской статистике, начали курить в возрасте до 15 лет 13%, 15–20 лет – 65,1% курильщиков [18]. Дети и подростки активно экспериментируют, тестируют новое и подражают старшим. Первую сигарету или электронное курительное устройство люди пробуют, как правило, именно в подростковом возрасте. Безусловно, чем младше возраст начала употребления табака, тем выше вероятность потенциального воздействия на организм человека. Однако эти данные требуют научного подтверждения.

Одной из стратегий привлечения молодежи является реклама самой современной технологии доставки никотина вместе с множеством вариантов ароматизаторов [19]. Более того, благодаря фруктовым, конфетным или ментоловым ароматизаторам уменьшается горечь, которая ощущалась



Рис. 2. Примеры товарного вида электронных сигарет (фото из открытых интернет-источников)

бы при употреблении одного только никотина, что позволяет больше курить и укрепляет восприятие подростками процесса курения ЭС как менее вредного, чем есть на самом деле [7]. Упаковка также разработана таким образом, чтобы понравиться детям и подросткам, делая продукты похожими на коробки из-под конфет или сока [12] (рис. 2).

### Заключение

По мнению Европейского респираторного общества, использование ЭС среди молодежи является серьезной проблемой. Дети и подростки очень восприимчивы к воздействию никотина, который пагубно влияет на развитие мозга даже тех, кто курит нечасто. Молодые люди, которые становятся зависимыми от никотина, подвергаются большему риску стать пожизненными потребителями табака. Помимо физической зависимости, подростки подвержены социальному и экологическому влиянию при употреблении ЭС. Дизайн продукта, вкусы, маркетинг и восприятие безопасности и приемлемости повысили привлекательность ЭС для молодежи. Не может быть никаких аргументов в пользу снижения вреда для детей при использовании ЭС. В целях защиты этой уязвимой группы населения от ЭС и других устройств доставки никотина Европейское респираторное общество рекомендует, чтобы электронные сигареты регулировались как табачные изделия и включались в политику по борьбе с курением. Необходимо во всем мире ввести запрет на рекламу и продажу ЭС молодежи, использование ароматизаторов в ЭС [12].

В России принят Федеральный закон от 28 апреля 2023 г. № 178-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации», вводящий ограничения на продажу ЭС. Закон вносит изменения в федеральные



законы от 24 июля 1998 г. № 124-ФЗ «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации», от 13 марта 2006 г. № 38-ФЗ «О рекламе», от 29 декабря 2010 г. № 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию», от 23 февраля 2013 г. № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма, последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции», вводя дополнения в части ограничения использования устройств для потребления никотинсодержащей продукции. Запрещено открыто выкладывать и демонстрировать такие устройства в магазинах. Также не разрешается торговля ими на ярмарках, выставках, с использованием автоматов, дистанционным способом. В сентябре 2023 г. вступила в силу поправка к Федеральному закону от 23 февраля 2013 г. № 15-ФЗ, устанавливающая, что в отношении никотинсодержащей жидкости, безникотиновой жидкости и растворов никотина (в том числе жидкостей для электронных средств доставки никотина) правительство Российской Федерации вправе определить перечень веществ, направленных на повышение привлекательности такой продукции, и (или) добавок, усиливающих никотиновую зависимость, при добавлении которых не допускается выпуск в обращение соответствующей продукции [20]. Перечень разрабатывается Минздравом России. Планируется, что с 2024 г. будет запрещена продажа ЭС, содержащих ароматизаторы и добавки, включенные в перечень.

Учитывая серьезность и актуальность проблемы, в настоящее время требуется больше научных исследований, направленных на изучение всех эффектов применения электронных устройств. Необходимо оценить влияние каждого вида средств нагрева табака, в том числе никотиновых и безникотиновых испарителей, электронных кальянов. Обязательно требуется оценка потенциального эффекта пассивного курения этих устройств. Необходимы эпидемиологические исследования, направленные на уточнение истинного возраста первых проб электронных устройств доставки никотина, и оценка влияния на здоровье детей в возрасте до 12 лет.

## Литература

- WHO report on the global tobacco epidemic, 2023: protect people from tobacco smoke. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240077164> (accessed 21.08.2023).
- Комментарий министра здравоохранения Российской Федерации Михаила Мурашко к Всемирному дню без табака 2022 г. Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/05/31/18802-mihail-murashko-rasprostrannost-kurenija-v-rossii-sokratilas-do-20-3> (дата обращения 21.08.2023).
- Скворцова Е.С., Мамченко М.М. Курение электронных сигарет как медико-социальная проблема. Профилактическая медицина. 2021; 24 (8): 89–94.
- Салагай О.О., Антонов Н.С., Сахарова Г.М. Анализ тенденций в потреблении табачных и никотинсодержащих изделий в Российской Федерации по результатам онлайн-опросов 2019–2023 гг. Профилактическая медицина. 2023; 26 (5): 7–16.
- Wang T.W., Neff L.J., Park-Lee E. et al. E-cigarette use among middle and high school students – United States, 2020. MMWR Morb. Mortal Wkly Rep. 2020; 69 (37): 1310–1312.
- Kinnunen J.M., Rimpelä A.H., Lindfors P.L. et al. Electronic cigarette use among 14- to 17-year-olds in Europe. Eur. J. Public Health. 2021; 31 (2): 402–408.
- Di Cicco M., Sepich M., Beni A. et al. How E-cigarettes and vaping can affect asthma in children and adolescents. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2022; 22 (2): 86–94.
- Leventhal A.M., Strong D.R., Kirkpatrick M.G. et al. Association of electronic cigarette use with initiation of combustible tobacco product smoking in early adolescence. JAMA. 2015; 314 (7): 700–707.
- Fedele D.A., Barnett T.E., Dekevich D. et al. Prevalence of and beliefs about electronic cigarettes and hookah among high school students with asthma. Ann. Epidemiol. 2016; 26 (12): 865–869.
- Thacher J.D., Gehring U., Gruzieva O. et al. Maternal smoking during pregnancy and early childhood and development of asthma and rhinoconjunctivitis – a MeDALL project. Environ. Health Perspect. 2018; 126 (4): 047005.
- Peterson A.V. Jr., Leroux B.G., Bricker J. et al. Nine-year prediction of adolescent smoking by number of smoking parents. Addict. Behav. 2006; 31 (5): 788–801.
- Ferkol T.W., Farber H.J., La Grutta S. et al. Forum of International Respiratory Societies. Electronic cigarette use in youths: a position statement of the Forum of International Respiratory Societies. Eur. Respir. J. 2018; 51 (5): 1800278.
- Zhang Y., Sumner W., Chen D.R. In vitro particle size distributions in electronic and conventional cigarette aerosols suggest comparable deposition patterns. Nicotine Tob. Res. 2013; 15 (2): 501–508.
- Ghosh A., Coakley R.C., Mascenik T. et al. Chronic e-cigarette exposure alters the human bronchial epithelial proteome. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018; 198 (1): 67–76.
- Alnajem A., Redha A., Alroumi D. et al. Use of electronic cigarettes and secondhand exposure to their aerosols are associated with asthma symptoms among adolescents: a cross-sectional study. Respir. Res. 2020; 21 (1): 300.
- Tackett A.P., Keller-Hamilton B., Smith C.E. et al. Evaluation of respiratory symptoms among youth e-cigarette users. JAMA Netw. Open. 2020; 3 (10): e2020671.
- Chung S.J., Kim B.K., Oh J.H. et al. Novel tobacco products including electronic cigarette and heated tobacco products increase risk of allergic rhinitis and asthma in adolescents: analysis of Korean youth survey. Allergy. 2020; 75 (7): 1640–1648.
- Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О. и др. Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых. Клинические рекомендации. Проект. Сообщение 1. Наркология. 2021; 20 (6): 23–37.
- Cerrai S., Potente R., Gorini G. et al. What is the face of new nicotine users? 2012–2018 e-cigarettes and tobacco use among young students in Italy. Int. J. Drug Policy. 2020; 86: 102941.
- Федеральный закон от 28.04.2023 № 178-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации». Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202304280052> (дата обращения 06.09.2023).



# Международный конгресс по молекулярной имmunологии и аллергологии

Immunology Molecular Allergology Congress

23-24 ноября 2023 г.

г. Москва

Трансляция на образовательном медицинском портале Medtouch

# ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ТАКРОЛИМУС В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОГО АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

А.Ю. Насунова, Н.М. Ненашева

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

## Адрес для переписки:

Насунова Айса Юрьевна, aysanasunova@gmail.com

## Ключевые слова:

атопический дерматит, проактивная терапия, тачролимус

## Для цитирования:

Насунова А.Ю., Ненашева Н.М. Применение препарата тачролимус в лечении тяжелого атопического дерматита. Практическая аллергология. 2023; 2: 40–46.  
DOI 10.46393/27129667\_2023\_2\_40

## Резюме

Атопический дерматит – одно из наиболее распространенных воспалительных заболеваний кожи, поражающее детей и взрослых. Сильный зуд и сыпь могут быть изнурительными, значительно ухудшая качество жизни. Основой терапии атопического дерматита являются местные противовоспалительные средства (топические кортикостероиды и ингибиторы кальциневрина), правильный уход за кожей, психотерапия и избегание усугубляющих факторов. В тяжелых случаях необходимо сочетание местной и системной терапии. Учитывая хронический характер течения заболевания и значительное влияние на качество жизни, лечение тяжелого атопического дерматита должно быть длительным, комплексным, системным и высококомплектным для достижения стойкой ремиссии заболевания, особенно у пациентов с частыми и длительными рецидивами.

# APPLICATIONS OF TACROLIMUS IN THE TREATMENT OF SEVERE ATOPIC DERMATITIS

A.Yu. Nasunova, N.M. Nenasheva

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

## For correspondence:

Aysa Yu. Nasunova, aysanasunova@gmail.com

## Key words:

атопический дерматит, проактивная терапия, тачролимус

## For citation:

Nasunova A.Yu., Nenasheva N.M. Applications of tacrolimus in the treatment of severe atopic dermatitis. Practical Allergology. 2023; 2: 40–46.  
DOI 10.46393/27129667\_2023\_2\_40

## Summary

Atopic dermatitis is one of the most common inflammatory skin diseases affecting children and adults. The intense pruritus and rash can be debilitating, significantly impairing quality of life. The basis of atopic dermatitis treatment are anti-inflammatory topical agents (topical corticosteroids and calcineurin inhibitors), proper skin care, psychotherapy and avoidance of triggers. In severe cases, a combination of local and systemic therapy is necessary. The chronic nature of the disease and its significant impact on the quality of life determine the need for long-term, systemic and easy to adhere treatment to achieve stable remission of the disease in patients with severe atopic dermatitis with frequent and prolonged relapses.

**C**имптомы атопического дерматита (АтД) являются одной из частых причин обращений к врачу-аллергологу [1]. В мире АтД страдают более 200 млн человек – до 20% детей и 10% взрослых [2–4]. В 50% случаев заболевание диагностируется у детей первого года жизни, в 85% – у детей до 5 лет, но только у 20–50% продолжается во взрослом возрасте [5].

Клиническая картина АтД проявляется такими симптомами, как зуд кожи, ксероз различной степени выраженности и экзематозные поражения. Хроническое персистирующее или рецидивирующее воспаление и расчесы приводят к утолщению и лихенификации кожи. Патологическими факторами служат дефект кожного барьера, генетическая предрасположенность, иммунная дисрегуляция и факторы окружающей среды. К факторам окружающей среды относятся аллергены и неспецифические раздражители, встречающиеся в повседневной жизни, например температура, влажность, пища, алкоголь, стресс.

Атопический дерматит часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как ринит, конъюнктивит и астма. Однако появляющиеся данные исследований все чаще свидетельствуют о том, что АтД может сопровождаться и различными системными заболеваниями, такими как аутоиммунные, офтальмологические, метаболические, психические, воспалительные заболевания кишечника и др. [6]. Некоторые сопутствующие заболевания могут быть связаны со стрессом, обусловленным наличием хронической патологии, в то время как другие могут иметь собственные уникальные патомеханизмы [7]. Более того, некоторые из этих заболеваний поражают детей, тогда как другие возникают у взрослых и характеризуются длительным течением, что свидетельствует о системном характере воспаления при АтД [8].

Хотя АтД не представляет опасности для жизни, он значительно снижает ее качество и может приводить к инвалидизации [7, 9]. Вне зависимости от того, является ли пациент ребенком, подростком или взрослым, симптомы АтД влияют на физические, эмоциональные, социальные и экономические аспекты жизни [10, 11]. Так, АтД средней степени тяжести и тяжелый связан с депрессией, тревогой, снижением качества жизни, нарушением самооценки и суициdalным поведением [12]. Социальные последствия АтД от умеренной до тяжелой степени существенны и аналогичны последствиям псориаза, хронической обструктивной болезни легких, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета.

Атопический дерматит может иметь интерmittирующую течение с периодами обострения и ремиссии или хроническое персистирующее течение. Тяжесть заболевания также может варьировать. В некоторых случаях АтД не поддается стандартному лечению. Вы-

бор препаратов зависит от их эффективности, а также стадии и тяжести заболевания. Оценку тяжести заболевания следует проводить на основании объективных и субъективных критериев, поскольку они влияют на общую картину [13]. Существуют различные валидизированные опросники для оценки симптомов и качества жизни пациентов с АтД, такие как Eczema Area and Severity Index (EASI), Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), Dermatology Life Quality Index (DLQI), SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD). Индекс SCORAD представляет собой комплексную оценку объективных клинических и субъективных критериев АтД, полностью приводится в национальных клинических рекомендациях [14]. Легкая степень АтД соответствует сумме баллов по SCORAD ниже 25, а тяжелая форма – выше 50 [14, 15].

Учитывая хронический характер течения, сложный патогенез, значительное влияние на качество жизни, лечение АтД в настоящее время направлено на достижение и поддержание контроля заболевания. Основной целью лечения является достижение и поддержание состояния, при котором клинические симптомы отсутствуют или проявляются минимально, не оказывая влияния на повседневную деятельность пациентов [13]. Топические средства служат основой терапии АтД. С точки зрения доказательной медицины современные стратегии лечения состоят из трех основных мер: использование топических глюкокортикоидов (ГКС) и/или топических ингибиторов кальциевирона в качестве основной противовоспалительной терапии; местное применение смягчающих средств для лечения ксероза и дисфункции кожного барьера; избегание очевидных триггерных факторов, психотерапия и рекомендации по уходу за кожей при данном заболевании [15, 16]. В тяжелых случаях используют сочетание системной и местной терапии [15]. При системной терапии могут применяться системные ГКС, препараты с системным иммуносупрессивным действием (циклоспорин, метотрексат, азатиоприн, миофенолата мофетил), системные ингибиторы янус-киназ (JAK), биологические агенты. При этом лечение необходимо выбирать с точки зрения долгосрочной перспективы, уделяя особое внимание аспектам безопасности применения лекарственных средств. Данное положение подтверждается случаем из реальной клинической практики.

Представляем собственное клиническое наблюдение.

На кафедру аллергологии и иммунологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО) обратился пациент Д. 1994 года рождения с жалобами на зудящие полиморфные высыпания по всему телу, особенно выраженные в области подколенных и локтевых сгибов, голеней, трещины, расчесы и шелушение кожи. В течение длительного времени испытывает дискомфорт, подавленность, тревогу, связанные с заболеванием. В связи



с выраженным зудом нарушен сон, расчесывает места высыпаний. На публике вынужден скрывать их от окружающих. В течение дня эпизодически чувствует усталость, трудности концентрации внимания и проблемы с припоминанием слов.

Кроме того, последние 15 лет отмечает явления ринита в виде заложенности носа, выделений из носа, чихания и зуда в носу при контакте с пылью. При употреблении в пищу орехов, рыбы, креветок отмечает усиление высыпаний, в связи с чем исключил эти продукты из рациона. Наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена – отец и сестра страдают АтД.

Из анамнеза: страдает АтД с детского возраста. Течение заболеванияcanoобразное, периоды обострения чередовались с периодами ремиссии. Значительное улучшение отмечалось летом при проведении отпуска на море. При обострении получал лечение топическими ГКС, топическими ингибиторами кальцинеурина короткими курсами. При улучшении состояния быстро прекращал терапию, эмоленты использовал нерегулярно. Последние 1,5 года наблюдается практически непрерывное обострение кожного процесса с ежедневными высыпаниями, сопровождающимися выраженным кожным зудом, шелушением кожи, образованием трещин, появлением расчесов. Утяжеление течения АтД связывает со стрессовыми факторами и хаотичным лечением.

Пробовал самостоятельно лечиться местными средствами, а именно топическими ГКС, однако значимого эффекта не увидел и обратился к дерматологу в кожно-венерологический диспансер по месту жительства. Дерматологом сначала были назначены системные депонированные ГКС (бетаметазона дипропионат 1,0 в/м) однократно с кратковременным положительным эффектом и с последующим ухудшением через неделю после инъекции. В связи с очередным ухудшением рекомендован курс системного иммунодепрессанта – циклоспорин А из расчета 3 мг/кг массы тела.



Рис. 1. Состояние кожных покровов пациента Д. на момент обращения

Назначение циклоспорина А должно контролироваться врачом из-за необходимости подбора дозы в связи с узким терапевтическим коридором, при котором терапевтическая доза практически равна токсической, риска побочных реакций, таких как нефротоксичность, подверженность инфекциям и повышение артериального давления, множественных лекарственных взаимодействий, которые влияют на концентрацию препарата в сыворотке крови.

Циклоспорин А пациент самостоятельно отменил в связи с отсутствием возможности динамического наблюдения у врача, а также страхом перед побочными эффектами на фоне препарата. В результате четырехнедельного периода лечения циклоспорином А значимого уменьшения выраженности клинических проявлений не произошло, а после отмены вновь наступил рецидив.

Пациент неоднократно был госпитализирован (три раза за последний год). Во время госпитализации были попытки достичь ремиссии с помощью системных ГКС в комбинации с топическими ГКС, фукорцином, ферментами, седативными антигистаминными препаратами и эмолентами. Во время одной из госпитализаций получил восемь процедур общей узкополосной UVB-311nm фототерапии на установке WALDMANN UV-7002K суммарной дозой 2,1 Дж/см<sup>2</sup>. Быстрое ухудшение после выписки из стационара послужило поводом для обращения за консультацией на кафедру allergологии и иммунологии РМАНПО.

На момент обращения пациент Д. получал топическую базисную терапию эмолентами, бетаметазоном 0,05% и антигистаминными препаратами гидрокосизином и клемастином. На фоне длительного применения топических кортикостероидов появилась и беспокоит угревая сыпь на теле.

При осмотре состояние средней степени тяжести. На рисунке 1 представлено состояние кожных покровов на момент обращения.

Поражение кожи носит островоспалительный характер. Кожный процесс распространенный. Высыпания локализуются на коже лица, шеи, туловища и конечностей. Представлены инфильтрированными очагами различных очертаний с наслоением белесоватых чешуек на поверхности, в пределах очага точечные экскориации с наслоением геморрагических корочек на поверхности. Кожный рисунок в очагах усилен. Белый, стойкий дермографизм. Кожа лица гиперемирована, наблюдаются бледность носогубного треугольника и складки Дене-Моргана. Глазные щели незначительно сужены за счет отечности. Явления хейлита.

Интенсивность зуда пациент Д. оценивает на 7 баллов из 10 по визуально-аналоговой шкале. Индекс SCORAD – 75 баллов из 103, EASI – 40 баллов из 72, POEM – 23 балла из 28, DQLI – 15 из 30 баллов.

При обследовании обращает на себя внимание высокая абсолютная эозинофилия в сыворотке кро-

ви – 27,3% (2520 кл/мкл), IgE общий – 882 МЕ/мл (норма 0,25–100). Для уточнения причин высокой эозинофилии пациент консультирован гематологом и ревматологом: данных за наличие аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, мастоцитоза с эозинофилией, хронического миелопролиферативного заболевания нет. Показатели биохимического анализа крови в рамках допустимых значений. Анализ кала на яйца гельминтов и простейших (качественный) в кале методом PARASEP инвазии не выявил.

Проведено аллергообследование путем определения специфических иммуноглобулинов Е (sIgE) в сыворотке крови методом ImmunoCAP с бытовыми аллергенами Der. f. – 0,16 кЕдА/л и Der. pter. – 0,19 кЕдА/л (норма < 0,35 кЕдА/л), смесью грибковых (*Penicillium chrysogenum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*) – 0,71 кЕдА/л (норма < 0,35 кЕдА/л), смесью аллергенов деревьев (ольха серая, береза бородавчатая, лещина, дуб, ива) – 3,32 кЕдА/л (норма < 0,35 кЕдА/л), смесью злаковых трав (ежа сборная, овсяница луговая, плевел, тимофеевка луговая, мятыник луговой) – 0,14 кЕдА/л (норма < 0,35 кЕдА/л), смесью аллергенов сорных трав (полынь, подорожник ланцетовидный, марь, золотарник, крапива двудомная) – 0,07 кЕдА/л (норма < 0,35 кЕдА/л). Учитывая непрерывный характер обострения, проведено аллергообследование с пищевыми аллергенами, для этого определены sIgE в сыворотке крови методом ImmunoCAP к молоку – 0,09 кЕдА/л (норма < 0,35 кЕдА/л), яйцу – 0,06 кЕдА/л (норма < 0,35 кЕдА/л), сое – 0,20 кЕдА/л (норма < 0,35 кЕдА/л), пшенице – 0,11 кЕдА/л (норма < 0,35 кЕдА/л), глютену – 0,10 кЕдА/л (норма < 0,35 кЕдА/л).

Таким образом, полученные результаты подтвердили сенсибилизацию к пыльце деревьев и спорам плесневых грибов.

Выставлен диагноз: «Атопический дерматит, распространенная форма, тяжелое, непрерывно-рекидивирующее течение, обострение. Аллергический ринит, интермиттирующий, ремиссия. Аллергический конъюнктивит, ремиссия. Сенсибилизация к пыльце деревьев и аллергенам плесневых грибов. Пищевая непереносимость орехов, рыбы и морепродуктов по анамнезу».

В связи с неэффективностью ранее проводимого лечения, учитывая недостаточный клинический эффект топической терапии, появление угревой сыпи на фоне длительного применения топических ГКС высокой степени активности, безуспешные попытки купирования обострения сначала системными ГКС, затем системными иммунодепрессантами, фототерапией, принято решение начать комбинированную терапию системным противовоспалительным препаратом из класса янус-киназ (упадацитиниб 15 мг один раз в сутки) в сочетании с топическим противовоспалительным препаратом такролимус (мазь Протопик® 0,1%) и эмолентами. В ка-



Рис. 2. Состояние кожных покровов через четыре недели терапии

честве препарата для купирования зуда к терапии был добавлен антипсихотический препарат, обладающий антигистаминным эффектом, – алиментазин. Даны рекомендации по уходу за кожей.

Учитывая, что у пациентов с АтД, особенно среднетяжелого и тяжелого течения, очевидны сопутствующие психологические проблемы, пациент направлен на консультацию к психотерапевту, где были рекомендованы сеансы когнитивно-поведенческой психотерапии. Психотерапевтическая поддержка таких пациентов рекомендуется как часть базовой терапии в руководящих документах по всему миру, и многие рандомизированные исследования показали ее эффективность.

Оценка эффективности терапии проводилась на очередном визите через четыре недели после начала лечения с контролем лабораторных показателей (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи). Состояние пациента улучшилось, интенсивность зуда значительно уменьшилась – с 7 до 4 баллов по визуально-аналоговой шкале, наблюдался постепенный регресс воспалительных явлений, отсутствовали новые очаги поражения, уменьшились гиперемия кожи, сухость и шелушение, улучшилось качество жизни. Индекс SCORAD снизился до 45, EASI – 21, POEM – 16, DQLI – 10. На рисунке 2 представлено состояние кожных покровов спустя четыре недели комбинированной терапии.

Таким образом, в течение шести месяцев пациент получал комбинированное лечение препаратом упадацитиниб 15 мг совместно с топической терапией препаратом из группы ингибиторов кальцинеурина – мазью такролимус (мазь Протопик® 0,1%) с частотой применения два раза в день, затем один раз в день до полного регресса высыпаний. Затем пациент самостоятельно отменил упадацитиниб в связи с выраженным улучшением и продолжил терапию только препаратом такролимус (мазь Протопик® 0,1%) в режиме проактивной терапии с частотой применения два раза в неделю, которую получает по настоящему времени.

# Эффективность такролимуса (мазь Протопик® 0,03% и 0,1%) описана в многочисленных систематических обзорах и метаанализах, обобщающих клинические данные применения препарата при атопическом дерматите. Результаты исследований подтверждают стойкий терапевтический эффект такролимуса, эквивалентный применению топических глюкокортикоидов средней и высокой степени активности

## Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует необходимость комплексного подхода к лечению трудно поддающегося стандартной терапии АтД. В частности, такой подход может заключаться в сочетании длительной местной, системной лекарственной терапии и психотерапевтического лечения.

При этом, несмотря на появление новых лекарственных средств, терапия топическими противовоспалительными препаратами и смягчающими средствами по-прежнему играет основополагающую роль.

Из местных средств для лечения АтД как у взрослых, так и у детей основой противовоспалительной терапии являются топические ГКС. Выбор агента зависит от локализации и тяжести кожного процесса. Лечение топическими ГКС проводят в случае, когда не удается добиться эффекта при правильном уходе за кожей с использованием увлажняющих средств. Частота побочных эффектов на фоне применения топических ГКС низкая [16]. Однако при длительном бесконтрольном применении топических ГКС, особенно высокой степени активности, существует риск местных и системных побочных эффектов, включая возможное подавление гипotalамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, особенно у детей, которые получают лечение топическими ГКС длительно. Среди местных побочных эффектов – пурпур, гипопигментация, телеангиэктазии, стрии, очаговый гипертрихоз, угревая сыпь или стеатоидная розацеа в месте нанесения. Местные побочные эффекты чаще всего возникают на лице, шее и в интертригинозных областях, поэтому на этих участках желательно использовать кортикостероиды низкой степени активности или противовоспалительные препараты другой группы, например ингибиторы кальциневрина [17, 18]. Наибольшее беспокойство вызывает возникновение атрофии кожи в результате применения топических ГКС любой степени активности [19]. Большинство побочных эффектов обратимы, тем не менее лечение осложнений может занять несколько месяцев.

При назначении топических ГКС необходимы проведение периодических осмотров и мониторинг терапии для своевременной коррекции и выявления воз-

можных побочных реакций при длительном использовании сильнодействующих средств.

Альтернативными препаратами для противовоспалительной терапии являются топические ингибиторы кальциневрина (пимекролимус и такролимус). Их следует рассматривать у пациентов с распространенным АтД, не контролируемым топическими ГКС средней степени активности, когда существуют риски местных и системных побочных эффектов [20]. Препараты этой группы, в частности такролимус (мазь Протопик® 0,03% и 0,1%), избирательно ингибируют транскрипцию провоспалительных цитокинов в активированных Т-клетках (интерлейкины 2, 3, 4, 8, 10, интерферон гамма, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ )), а также предотвращают пролиферацию Т-лимфоцитов [16]. Ингибиторы кальциневрина препятствуют высвобождению медиаторов воспаления (гистамин, триптаза, ФНО- $\alpha$ ) из активированных тучных клеток, обладают высоким сродством к коже, избирательно воздействуя на кожное воспаление, проникают глубоко в эпидермис, но вместе с тем обладают минимальной способностью к всасыванию. Эти препараты не влияют на синтез коллагена и, таким образом, не вызывают атрофию кожи [20].

Эффективность такролимуса описана в многочисленных систематических обзорах и метаанализах, обобщающих клинические данные применения препарата при АтД [21–23]. Результаты исследований подтверждают стойкий терапевтический эффект при применении таクロлимуса, эквивалентный применению топических ГКС средней и высокой степени активности [15, 21, 24, 25].

Одним из важных эффектов таクロлимуса является его способность подавлять зуд [26, 27]. Считается, что такой эффект связан с десенсибилизацией сенсорных нейронов в коже [28, 29]. Таクロлимус снижает уровень нейропептидов в пораженной коже у пациентов с АтД. Это позволяет предположить, что воздействие на нейрогенное воспаление в тканях кожи является возможным механизмом противоздушного действия [30]. Подгруппы хемокинов, ингибируемые таクロлимусом и топически-

ми ГКС, различны [31], поэтому существует вероятность большей эффективности комбинированной терапии в отличие от монотерапии [31].

Такролимус обладает высоким профилем безопасности, и даже длительное его применение не вызывает атрофии кожи, стероидной розацеа или периорального дерматита [19]. К побочным эффектам относятся ощущение жжения и приливы жара в первые дни использования, но не увеличение частоты бактериальных и вирусных инфекций кожи [32].

Существуют доказательства того, что такролимус способен снижать стафилококковую колонизацию при АтД, возможно, в результате противовоспалительного действия и улучшения барьерной функции кожи [33–35]. Топические ингибиторы кальциневрина не повышают риск развития базальноклеточной карциномы или лимфомы [17, 36]. В целях безопасности при местном применении ингибиторов кальциневрина рекомендуется эффективная защита от солнца, поэтому при назначении препаратов этой группы необходимо обсуждать с пациентами меры предосторожности при их использовании и неукоснительно следовать инструкции к препаратам [37].

Одной из причин неудачного лечения, перехода легких форм АтД в резистентные, помимо несоблюдения режима и схем терапии, является ее незавершенность. Существуют неопровергимые доказательства того, что даже на внешне здоровой на вид коже пациентов с АтД сохраняются признаки субклинического воспаления, характеризующегося изменением барьерной функции кожи, накоплением провоспалительных медиаторов, цитокинов и инфильтрацией лимфоцитами и другими воспалительными клетками [38]. В связи с этим возникает необходимость интенсивного местного лечения видимых поражений в коже до полного выздоровления с последующим периодическим применением минимальных доз противовоспалительных средств на эти участки в течение длительного периода времени [39]. Такой подход в терапии АтД называется проактивным лечением. В многочисленных исследованиях доказана эффективность проактивного подхода с использованием препарата такролимус [40]. Так, в крупном многоцентровом рандомизированном двойном слепом 12-месячном клиническом исследовании с участием 257 пациентов с АтД различной степени тяжести продемонстрирована эффективность проактивного лечения мазью таролимус 0,1% [39]. Соблюдение режима проактивной терапии снизило количество обострений (32 против 66;  $p < 0,001$ ), сократило длительность лечения (12,4% против 31,5%;  $p < 0,001$ ) и продлило время ремиссии (142 дня против 15 дней;  $p < 0,001$ ) [41].

Основываясь на результатах исследований и собственном клиническом опыте, можно сделать вывод, что такролимус (Протопик<sup>®</sup>) является эффективной и безопасной альтернативой топическим ГКС, а также проти-

вовоспалительным топическим препаратом, способным поддерживать ремиссию заболевания у пациентов с атопическим дерматитом с частыми и длительными рецидивами.

## Литература

1. Frazier W., Bhardwaj N. Atopic dermatitis: diagnosis and treatment. Am. Fam. Physician. 2020; 101 (10): 590–598.
2. Chovatiya R. Atopic dermatitis (eczema). JAMA. 2023; 329 (3): 268.
3. Williams H., Robertson C., Stewart A. et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 103 (1 Pt. 1): 125–138.
4. Yew Y.W., Thyssen J.P., Silverberg J.I. A systematic review and meta-analysis of the regional and age-related differences in atopic dermatitis clinical characteristics. J. Am. Acad. Dermatol. 2019; 80 (2): 390–401.
5. Margolis J.S., Abuabara K., Bilker W. et al. Persistence of mild to moderate atopic dermatitis. JAMA Dermatol. 2014; 150 (6): 593–600.
6. Darlenski R., Kazandjieva J., Hristakieva E., Fluhr J.W. Atopic dermatitis as a systemic disease. Clin. Dermatol. 2014; 32 (3): 409–413.
7. Silverberg J.I., Gelfand J.M., Margolis D.J. et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: a population-based cross-sectional study. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2018; 121 (3): 340–347.
8. Mesjasz A., Zawadzka M., Chałubiński M., Trzeciak M. Is atopic dermatitis only a skin disease? Int. J. Mol. Sci. 2023; 24 (1): 837.
9. Eckert L., Gupta S., Amand C. et al. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life and productivity in adults in the United States: an analysis using the National Health and Wellness Survey. J. Am. Acad. Dermatol. 2017; 77 (2): 274–279.e3.
10. Golics C.J., Basra M.K., Finlay A.Y., Salek S. The impact of disease on family members: a critical aspect of medical care. J. R. Soc. Med. 2013; 106 (10): 399–407.
11. Barbarot S., Silverberg J.I., Gadkari A. et al. The family impact of atopic dermatitis in the pediatric population: results from an international cross-sectional study. J. Pediatr. 2022; 246: 220–226.e5.
12. Balieva F., Kupfer J., Lien L. et al. The burden of common skin diseases assessed with the EQ5D<sup>™</sup>: a European multi-centre study in 13 countries. Br. J. Dermatol. 2017; 176 (5): 1170–1178.
13. Saeki H., Nakahara T., Tanaka A. et al. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2016. J. Dermatol. 2016; 43 (10): 1117–1145.
14. Федеральные клинические рекомендации «Атопический дерматит». Доступно по: [https://cr.menzdrav.gov.ru/recomend/265\\_2](https://cr.menzdrav.gov.ru/recomend/265_2) (дата обращения 26.09.2023)



15. Wollenberg A., Oranje A., Deleuran M. et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30 (5): 729–747.
16. El-Batawy M.M., Bosseila M.A., Mashaly H.M., Hafez V.S. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J. Dermatol. Sci.* 2009; 54 (2): 76–87.
17. Arana A., Pottegård A., Kuiper J.G. et al. Long-term risk of skin cancer and lymphoma in users of topical tacrolimus and pimecrolimus: final results from the extension of the cohort study protopic Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation (JOELLE). *Clin. Epidemiol.* 2021; 13: 1141–1153.
18. Callen J., Chamlin S., Eichenfield L.F. et al. A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2007; 156 (2): 203–221.
19. Pariser D. Topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: focus on percutaneous absorption. *Am. J. Ther.* 2009; 16 (3): 264–273.
20. Ohtsuki M., Morimoto H., Nakagawa H. Tacrolimus ointment for the treatment of adult and pediatric atopic dermatitis: review on safety and benefits. *J. Dermatol.* 2018; 45 (8): 936–942.
21. Chia B.K., Tey H.L. Systematic review on the efficacy, safety, and cost-effectiveness of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *Dermatitis.* 2015; 26 (3): 122–132.
22. Katoh N., Ohya Y., Ikeda M. et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergol. Int.* 2020; 69 (3): 356–369.
23. Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 71 (1): 116–132.
24. Svensson A., Chambers C., Gåñemo A., Mitchell S.A. A systematic review of tacrolimus ointment compared with corticosteroids in the treatment of atopic dermatitis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27 (7): 1395–1406.
25. Reitamo S., Ortonne J.P., Sand C. et al. A multicentre, randomized, double-blind, controlled study of long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2005; 152 (6): 1282–1289.
26. Fleischer A.B. Jr., Abramovits W., Breneman D., Jaracz E. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream in adult patients with moderate to very severe atopic dermatitis. *J. Dermatolog. Treat.* 2007; 18 (3): 151–157.
27. Takeuchi S., Saeki H., Tokunaga S. et al. A randomized, open-label, multicenter trial of topical tacrolimus for the treatment of pruritis in patients with atopic dermatitis. *Ann. Dermatol.* 2012; 24 (2): 144–150.
28. Pereira U., Boulais N., Lebonvallet N. et al. Mechanisms of the sensory effects of tacrolimus on the skin. *Br. J. Dermatol.* 2010; 163 (1): 70–77.
29. Kido M., Takeuchi S., Esaki H. et al. Scratching behavior does not necessarily correlate with epidermal nerve fiber sprouting or inflammatory cell infiltration. *J. Dermatol. Sci.* 2010; 58 (2): 130–135.
30. Kim H.O., Lee C.H., Ahn H.K., Park C.W. Effects of tacrolimus ointment on the expression of substance P, nerve growth factor, and neurotrophin-3 in atopic dermatitis. *Int. J. Dermatol.* 2009; 48 (4): 431–438.
31. Kato A., Chustz R.T., Ogasawara T. et al. Dexamethasone and FK506 inhibit expression of distinct subsets of chemokines in human mast cells. *J. Immunol.* 2009; 182 (11): 7233–7243.
32. Hashizume H., Yagi H., Ohshima A. et al. Comparable risk of herpes simplex virus infection between topical treatments with tacrolimus and corticosteroids in adults with atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2006; 154 (6): 1204–1206.
33. Remitz A., Kyllönen H., Granlund H., Reitamo S. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107 (1): 196–197.
34. Dähnhardt-Pfeiffer S., Dähnhardt D., Buchner M. et al. Comparison of effects of tacrolimus ointment and mometasone furoate cream on the epidermal barrier of patients with atopic dermatitis. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2013; 11 (5): 437–443.
35. Danby S.G., Chittock J., Brown K. et al. The effect of tacrolimus compared with betamethasone valerate on the skin barrier in volunteers with quiescent atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2014; 170 (4): 914–921.
36. Castellsague J., Kuiper J.G., Pottegård A. et al. A cohort study on the risk of lymphoma and skin cancer in users of topical tacrolimus, pimecrolimus, and corticosteroids (Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation – JOELLE study). *Clin. Epidemiol.* 2018; 10: 299–310.
37. Arellano F.M., Wentworth C.E., Arana A. et al. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 2007; 127 (4): 808–816.
38. Петрова И.В., Омаров Н.Н., Саргсян М.С. и др. Поддерживающая фармакотерапия атопического дерматита. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018; 16 (1): 60–63.
39. Wollenberg A., Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis – an emerging concept. *Allergy.* 2009; 64 (2): 276–278.
40. Кунгурев Н.В., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Засадкевич Ю.М. «Проактивная» наружная терапия больных атопическим дерматитом детей и взрослых – новый, эффективный тактический подход. Вестник дерматологии и венерологии. 2012; 88 (3): 115–119.
41. Wollenberg A., Reitamo S., Girolomoni G. et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy.* 2008; 63 (7): 742–750.

# Длительный контроль над заболеванием с заботой о будущем

# Протопик®

(Такролимус 0,03 и 0,1)<sup>4</sup>

Входит в Российские,  
Европейские  
и Американские  
рекомендации по  
лечению атопического  
дерматита<sup>1-3</sup>

Негормональный препарат<sup>4</sup>

Первый выбор после снятия  
обострения стероидом<sup>5</sup>

Восстанавливает  
кожный барьер<sup>6</sup>

Подавляет  
воспаление<sup>4</sup>



## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА Протопик® – сокращенная версия

Действующее вещество: тилоролимус (в виде моногидрата) – 0,3 мг; 1,0 мг.

Лекарственная форма: мазь для наружного применения.

Показания к применению: мазь Протопик® применяется в дозировке 0,03% и 0,1% у взрослых и только 0,03% у детей от 2 до 16 лет для лечения атопического дерматита (средней степени тяжести и тяжелых форм).

Противопоказания: гиперчувствительность, беременность и грудное вскармливание; мазь в дозировке 0,1% противопоказана у детей и подростков до 16 лет, в дозировке 0,03% – у детей младше 2 лет. Не следует применять Протопик® у пациентов с серезными нарушениями эпидермального барьера, в частности, синдромом Нетертонса, ламеллярным ихтиозом, кожными проявлениями реакции «транспланант против хозяина», а также при генерализованной эритротермии в связи с риском увеличения системной абсорбции тилоролимуса.

Способ применения и дозы: для лечения обострений мазь Протопик® следует применять в соответствующей возрасту дозировке два раза в сутки и продолжать до полного очищения очагов поражения. У детей и подростков длительность применения не должна превышать 3 недель.

Для профилактики обострений (поддерживающая терапия) у пациентов с частыми (более 4 раз в год) обострениями заболевания мазь Протопик® в соответствующей возрасту дозировке следует наносить 2 раза в неделю (например, в понедельник и четверг) на участки кожи, обычно поражаемые при обострениях. Промежуток времени между нанесением препарата должен составлять не менее 2–3 дней.

Побочное действие: очень частые – жжение и зуд в месте применения; частые – ощущение тепла, покраснение, боль, раздражение, сыпь в месте применения, местные кожные инфекции вне зависимости от этиологии, фолликулит, зуд, парестезии, гиперестезия, непереносимость алкоголя; нечастые – акне; с неизвестной частотой – отек в месте применения. За весь период наблюдения препарата были зарегистрированы единичные случаи розацеа, малигнизации.

Особые указания: нельзя использовать у больных с врожденными или приобретенными иммунодефицитами или у пациентов, которые принимают иммуносупрессивные препараты. На фоне лечения необходимо минимизировать УФ-облучение. Не применять для лечения участков поражения, которые рассматриваются как потенциально злокачественные или предзлокачественные. В течение 2 ч после нанесения мази нельзя использовать смягчающие средства. Избегать попадания мази в глаза и на слизистые оболочки (в случаях случайного попадания мазь необходимо тщательно удалить и/или промыть водой). Не рекомендуется наносить мазь Протопик® под окклюзионные повязки.

Лекарственные взаимодействия: тилоролимус не метаболизируется в коже, что исключает риск лекарственных взаимодействий в коже, которые могут повлиять на его метаболизм. Влияние мази Протопик® на эффективность вакцинации не изучалось. Однако, из-за потенциального риска снижения эффективности, вакцинацию необходимо провести до начала применения мази или спустя 14 дней после последнего использования мази Протопик®. В случае применения живой аттенуированной вакцины этот период должен быть увеличен до 28 дней, в противном случае следует рассмотреть возможность использования альтернативных вакцин. При этом было продемонстрировано, что лечение мазью тилоролимуса в дозировке 0,03% на фоне вакцинации коньюгиированной вакциной не оказывало влияния на первичный ответ на вакцинацию, индукцию Т-клеточного иммунного ответа и формирование иммунной памяти.

Условия отпуска: отпускают по рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения: ЛЕО Фарма А/С, Дания.

Регистрационный номер: ЛСР-001885/10.

1. Eichenfield LF et al. J Am Acad Dermatol. 2014 Feb;70(2):338-5.

2. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 May;32(5):657-682.

3. Атопический дерматит – Клинические рекомендации (КР265). РОДВК, Москва, 2020.

4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Протопик® ЛСР-001885/10.

5. Kapp A, Allen BR, Reitamo S. J Dermatolog Treat. 2003;14(Suppl 1):5-16.

6. Kyllonen H, Remitz A, Mandelin JM et al. Br J Dermatol. 2004;150:1174-81.

MAT-63900-02-2023

Для специалистов здравоохранения

ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс» 125315, Москва, Ленинградский пр-т, д. 72, корп. 2

Тел.: +7 (495) 789-11-60, e-mail: info.ru@leo-pharma.com, www.leo-pharma.ru

Все претензии по содержанию данного промоционного материала, а также информация о нежелательных явлениях направляются в ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс» по адресу: Россия, 125315, Москва, Ленинградский пр-т, д. 72, корп. 2 – или по телефону:

+7 (495) 789-11-60, по почте: info.ru@leo-pharma.com

Реклама



# АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ИЗ ПОКОЛЕНИЯ В ПОКОЛЕНИЕ

М.В. Малышева, Н.М. Ненашева, Е.П. Терехова

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

## Адрес для переписки:

Малышева Мария Валерьевна, mw8787@mail.ru

## Ключевые слова:

гистамин, гистаминовые рецепторы, седативные и неседативные антигистаминные препараты, хифенадин

## Для цитирования:

Малышева М.В., Ненашева Н.М., Терехова Е.П.

Антигистаминные препараты из поколения в поколение. Практическая аллергология. 2023; 2: 48–54.  
DOI 10.46393/27129667\_2023\_2\_48

## Резюме

Гистамин – одна из самых важных и хорошо изученных молекул в организме человека. Он оказывает влияние почти на каждую систему органов через четыре различных подтипа рецепторов. Антигистаминные препараты (АГП) на сегодняшний день являются самой востребованной группой препаратов для лечения аллергических заболеваний. Традиционно выделяют две группы АГП: первое поколение – «старые», седативные и второе поколение – «новые», неседативные препараты. Однако это деление довольно условно, и некоторые препараты имеют характеристики тех и других. В частности, хифенадин, исторически отнесенный к первому поколению, имеет характеристики препарата второго поколения. В статье рассмотрены исторические моменты создания АГП, характеристики их групп, особое место хифенадина, а также критерии выбора препарата и их обоснование.

# ANTIHISTAMINES FROM GENERATION TO GENERATION

M.V. Malysheva, N.M. Nenasheva, E.P. Terekhova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

## For correspondence:

Mariia V. Malysheva, mw8787@mail.ru

## Key words:

histamine, histamine receptors, sedative and non-sedative antihistamines, quifenedine

## For citation:

Malysheva M.V., Nenasheva N.M., Terekhova E.P.

Antihistamines from generation to generation.

Practical Allergology. 2023; 2: 48–54.

DOI 10.46393/27129667\_2023\_2\_48

## Summary

Histamine is one of the most important and well-studied molecules in the human body. It influences almost every organ system through four different receptor subtypes. Antihistamine drugs are by far the most sought-after class of drugs for the treatment of allergic diseases. Traditionally, 2 groups of antihistamines are distinguished: 1st generation – “old”, sedative drugs and 2<sup>nd</sup> generation – “new”, non-sedative drugs. However, this division is rather arbitrary, and some drugs have characteristics of both. In particular, quifenedine, historically classified as a 1<sup>st</sup> generation drug, has characteristics of a 2<sup>nd</sup> generation drug. The article discusses the historical moments of the creation of antihypertensive drugs, the characteristics of their groups, the special place of quifenedine, as well as the criteria for choosing the drug and their rationale.

## Введение

Сегодня жизнь пациента с аллергией нельзя представить без применения антигистаминных препаратов (АГП). Кроме того, среди лиц, не подверженных аллергическим заболеваниям, едва ли найдется тот, кто никогда не принимал АГП. Разве есть хоть один человек в мире, который ни разу не испытывал кожный зуд, например, после укуса комара? Гистаминозависимый зуд – это зуд, вызванный действием гистамина. Он действует на сенсорный нейрон, который воспринимает боль и зуд, стимул передается в головной мозг, вызывая высвобождение нейромедиаторов [1].

В аптечке любой семьи практически всегда присутствуют АГП в различных вариантах: в виде гелей, капель, сиропов, таблеток и даже ампул. В настоящее время существует достаточный выбор АГП. Но как определить, какой из них будет наиболее эффективным и безопасным при назначении конкретному пациенту?

## Гистамин и гистаминовые рецепторы

Гистамин был впервые синтезирован немецкими химиками Виндаусом и Войтом в 1907 г., а в 1910 г. сэр Генри Дейл, работая с Джорджем Баргромом и сэром Патриком Лэйдлоу, обнаружил биологическую активность гистамина [2], за что в 1936 г. получил Нобелевскую премию. В 1937 г. итальянским фармакологом Дэниэлом Боветом были разработаны АГП, которые не только были эффективны при аллергических заболеваниях, но и стали прототипом антипсихотических препаратов и антидепрессантов. В 1957 г. Бовет был удостоен Нобелевской премии за свои фармакологические достижения [3]. Только в 1942 г. первые АГП были использованы у людей: вначале фенбензамин, вскоре после него – мепирамин. В 1948 г. Фолков, Хегер и Халсон первыми предположили, что существует более одного типа гистаминовых рецепторов. Используя фармакологические модели, они смогли предсказать, что некоторые эффекты, вероятно, связаны с существованием второго рецептора, после чего и была принята номенклатура гистаминовых рецепторов. В 1983 г. Шварц и его коллеги пришли к гипотезе о существовании третьего рецептора. Было разработано несколько препаратов, нацеленных на третий receptor гистамина, однако на сегодняшний день зарегистрирован лишь один препарат для лечения нарколепсии (2016 г.). Открытие гистаминовых рецепторов четвертого типа произошло лишь в 2000 г. одновременно несколькими группами ученых по всему миру [2]. Продолжаются исследования подтипов рецепторов, а также их эволюционного происхождения [4].

Гистамин является одной из самых важных и хорошо изученных молекул в организме человека. Он оказывает влияние почти на каждую систему орга-

## Гистаминовые рецепторы

Рецептор	Экспрессия в различных типах клеток	Функция
H1R	Нейроны, эндотелиальные клетки, мозговой слой надпочечников, мышечные клетки, гепатоциты, хондроциты, моноциты, нейтрофилы, эозинофилы, дендритные клетки, Т- и В-клетки	Активация лимфоцитов Th1 и снижение гуморального иммунитета, сокращение гладких мышц дыхательных путей, увеличение проницаемости сосудов
H2R	Париетальные клетки слизистой оболочки желудка, мышечные, эпителиальные, нейрональные, гепатоциты и иммунные клетки	Антагонисты некоторых эффектов, опосредованных H1R, способствуют расслаблению гладкомышечных клеток, вызывая вазодилатацию Активация секреции HCl Ингибирование стимуляции CXCL10, ИЛ-12 и ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10, которая, вероятно, связана с поляризацией Th2
H3R	Идентифицированы в центральной и периферической нервной системе и пресинаптических рецепторах	Контроль высвобождения гистамина и других нейротрансмиттеров
H4R	Преимущественно экспрессируются в кишечнике, селезенке, тимусе, костном мозге, периферических гемопоэтических клетках, клетках врожденного и адаптивного иммунитета	Активация вызывает хемотаксис тучных клеток и эозинофилов, накопление воспалительных клеток и контроль секреции цитокинов Повышенная секреция ИЛ-31 Th2-клетками

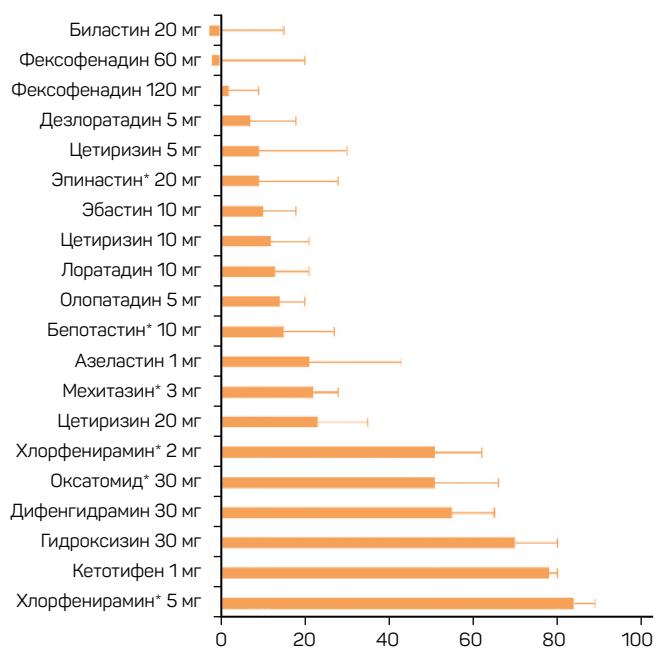
Примечание. ИЛ – интерлейкин; ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа.

нов через четыре различных подтипа рецепторов, связанных с белком G, которые были названы в хронологическом порядке их открытия [5]: receptor H1 (H1R), H2 (H2R), H3 (H3R) и H4 (H4R) (таблица) [1, 6, 7]. Так, в желудке гистамин регулирует секрецию кислоты, в центральной нервной системе (ЦНС) участвует как нейромедиатор, в сердечно-сосудистой системе влияет на сердечный выброс и сосудистую проницаемость, и, конечно же, широко известна роль гистамина в развитии аллергии и анафилаксии [2]. Таким образом, гистамин является мощным воспалительным медиатором, способствующим сосудистым и тканевым изменениям и обладающим высокой хемоаттрактантной активностью.

Учитывая широкий спектр действия гистамина, блокаторы гистаминовых рецепторов нашли применение в лечении не только аллергических заболеваний. При язвенной болезни и гастроэзофагеальном рефлюксе применяются блокаторы H2R, в нескольких исследованиях показана польза применения блокатора H2R фамотидина у пациентов с COVID-19 [6, 8]; некоторые препараты – блокаторы H1R–H4R могут быть перспективны в лечении мигрени и даже ее профилактике (недостаточно данных, проводятся дальнейшие исследования) [9]. В ряде исследований продемонстрировано, что АГП могут снижать риск некоторых типов рака (необходимы дополнительные исследования) [10, 11]. Одобрен первый препарат – блокатор H3R для лечения нарколепсии [5], продолжаются ис-

следования препаратов – блокаторов H4Р для лечения атопического дерматита, вестибулопатии и других патологических состояний. В одном из исследований показано, что антагонисты H1Р могут уменьшать повреждение печени у пациентов после тяжелых ожогов [12].

Выбор лекарственного препарата основывается на его эффективности и безопасности. Немаловажный аспект – влияние на работоспособность. Снижение работоспособности обусловлено седативным эффектом АГП. Действие АГП классифицируется как седативное, если занятость H1-рецептора в головном мозге составляет 50% или более, умеренно седативное – 50–20% и неседативное – 20% и менее (рисунок) [3, 13]. Однако в реальной клинической практике немало случаев, свидетельствующих, что занятость H1Р головного мозга не обязательно коррелирует с седацией. Это может быть связано с индивидуальной способностью каждого пациента метаболизировать тот или иной препарат и разной фармакокинетикой лекарственных средств [13]. Конечно, при подборе того или иного препарата необходимо применять персонализированный подход к каждому пациенту и принимать во внимание его индивидуальные особенности, сопутствующие заболевания, влияние на работоспособность и, конечно же, профессию. Безусловно, пациентам, профессиональная деятельность которых требует высокой сосредоточенности и быстрого реагирования, седативные АГП принимать не следует. Так, водителям и пилотам допустимо назначать только неседативные АГП [14, 15].



\* Препарат не зарегистрирован в РФ.

Примечание. Условия в каждом тестировании необязательно идентичны. Занятость гистаминовых рецепторов (%) в головном мозге

## Седативные антигистаминные препараты, или препараты первого поколения

Самый известный АГП первого поколения – дифенгидрамин (широко известный под торговым названием Димедрол) – доступен с 1946 г. Этот препарат был введен в практику до принятия современных стандартов регистрации и, таким образом, не отвечает сегодняшним требованиям безопасности и эффективности. Вскоре после регистрации первых АГП в 1940-х годах стали поступать сообщения о возможных серьезных побочных эффектах, связанных с их использованием, что обуславливалось плохой селективностью рецепторов и неспецифическим связыванием мускариновых, серотониновых и α-адренергических рецепторов, а также калиевых ионных каналов, что может приводить к потенциально опасным для жизни побочным эффектам. Способность АГП первого поколения легко проникать через гематоэнцефалический барьер может приводить к подавлению ЦНС и даже токсичности [16]. Благодаря сильным успокоительным свойствам седативные АГП обычно используются в качестве вспомогательных снотворных средств. Однако седативный эффект обуславливает «неестественный» сон, изменение циркадного цикла «сон – бодрствование». Высвобождение гистамина в течение дня вызывает возбуждение, а его сниженная выработка ночью приводит к пассивному снижению реакции возбуждения. Сон становится прерывистым, нарушаются сердечный ритм и дыхание во сне (апноэ). Пациенты отмечают дневную сонливость, снижение работоспособности. Хорошо известно, что прием АГП первого поколения в дозах, обычно рекомендуемых для лечения аллергических расстройств, часто приводит к сонливости, усталости и нарушению концентрации внимания и памяти. Сообщалось, что частота субъективно отмечаемой сонливости варьирует от 40 до 80%. Кроме того, остаточные явления, подобные похмелью, сохраняются и на следующее утро [17, 18].

Помимо седативного действия, АГП первого («старого») поколения характеризуются кратковременным эффектом, что требует приема препарата три раза в день. На фоне их приема быстро развивается тахифилаксия, т.е. снижение терапевтического эффекта, они также характеризуются низкой селективностью к H1-рецепторам, что обуславливает множество побочных эффектов: сухость слизистых, тахикардию, повышение вязкости мокроты, запор, тошноту и др. [7]. У пожилых людей прием АГП первого поколения может приводить к когнитивным нарушениям, падениям, спутанности сознания. В связи с этим Американское гериатрическое общество классифицирует их как «потенциально неподходящие» для применения у пожилых пациентов [19]. Седативные АГП также не рекомендуются детям [20].

Однако, несмотря на значимые недостатки, только АГП первого поколения доступны для парентерального введения и по сей день назначаются пациентам с анафилаксией/анафилактическим шоком при наличии проявлений со стороны кожи и слизистых для уменьшения проницаемости капилляров, отека тканей, зуда и гиперемии [21]. Они также применяются при генерализованной крапивнице со стабильными показателями гемодинамики. Возможно назначение АГП системного действия – парентерально в соответствии с инструкцией (клемастин, хлоропирамин, диметинден) [22].

Кроме того, ряд АГП первого поколения обладают противорвотным и противотревожным действием. Например, гидроксизин может применяться в комплексной терапии тревожных расстройств, а также для купирования обострений алкогольной болезни [23].

Неблагоприятный профиль безопасности и эффективности седативных блокаторов H1Р привел к созданию нового класса АГП.

#### **Неседативные антигистаминные препараты, или препараты второго поколения**

Первым высокоизбирательным блокатором H1Р, синтезированным на основе метаболита гидроксизина, стал цетиризин, получивший одобрение в 1987 г. [2]. Антигистаминные препараты второго поколения демонстрируют высокую селективность к H1-рецепторам, низкую проницаемость через гематоэнцефалический барьер и большую продолжительность действия [24], что является их значимым преимуществом.

Цетиризин по сей день широко используется при различных аллергических заболеваниях, с ним проведено самое большое количество клинических исследований [18]. Более чем 30-летний опыт его применения показывает, что цетиризин по-прежнему является препаратом выбора у взрослых и детей, а также у беременных и кормящих [20].

Сегодня помимо цетиризина у врача и пациента существует широкий выбор АГП второго поколения: лоратадин, дезлоратадин, левоцетиризин, фексофенадин, рупатадин, эбастин, биластин. Некоторые авторы выделяют дезлоратадин в третье поколение АГП [25], однако такое разделение не является признанным.

Все АГП второго поколения объединяют быстрое начало действия (как правило, в течение 30 минут при пероральном приеме), длительность эффекта, который сохраняется в течение суток и даже дольше, а также высокий профиль безопасности [26]. Можно также отметить разнообразие форм препаратов нового поколения: таблетки, назальные и глазные капли (азеластин, левокабастин, олопатадин) как в моно-, так и в комбинациях с антилейкотриеновым препаратом (монтелукаст), с интраназальными глюкокортикоидами, сиропы и капли для перорального приема, что делает их приме-

нение широко доступным для разных возрастов и при различных нозологиях.

Лоратадин метаболизируется в печени, в то время как цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин и биластин не подвергаются интенсивному метаболизму. Цетиризин выводится с мочой, а фексофенадин – с калом. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени или почек необходимо снизить дозу препарата [25].

Многие аллергические заболевания требуют длительного лечения и приема АГП, а в некоторых случаях и увеличения доз до двух- и даже четырехкратных. Большинство АГП не имеют показаний к применению в двух-четырехкратных дозах, в этих случаях их применяют off label, т.е. вне инструкции. Так, согласно клиническим рекомендациям по крапивнице, при неэффективности стандартной дозы можно рассмотреть ее увеличение до двукратной у детей и до четырехкратной у взрослых, конечно же, сопоставляя пользу и риски [22]. Следует иметь в виду, что ответственность за назначение повышенной дозы вопреки официальной инструкции несет лечащий врач, поэтому необходимо обосновать это назначение, утвердить его на врачебной комиссии, дать необходимые разъяснения пациенту и получить информированное согласие. Такие препараты, как биластин, цетиризин, левоцетиризин, эбастин, фексофенадин, лоратадин, дезлоратадин и рупатадин, имеют отличный профиль безопасности без признаков кардиотоксичности даже при увеличении дозы до четырехкратной, при исключении потенциальных рисков, таких как наследственный синдром удлинения интервала QT, пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания, гипокалиемия и гипомагниемия или использование препаратов, оказывающих прямое действие на увеличение интервала QT либо ингибирующих метаболизм АГП [27]. Несмотря на высокий профиль безопасности АГП второго поколения, не следует забывать об индивидуальных особенностях пациентов и возможности возникновения побочных эффектов. Так, описан случай развития редкого побочного эффекта АГП – поздней дискинезии, характеризующейся повторяющимися стереотипными движениями в области рта и языка, – у 37-летней женщины на фоне приема четырехкратной дозы фексофенадина (360 мг два раза в день) [28].

#### **Хифенадин – антигистаминный препарат не первого поколения**

Следует отдельно отметить АГП первого поколения, имеющий характеристики второго, – хифенадин (Фенкарол®). Он был синтезирован, а в последующем запатентован в 1977 г. советскими учеными во главе с академиком М.Д. Машковским [29]. Несмотря на принадлежность к препаратам первого поколения – седативным АГП, хифенадин благодаря низкой липофильности плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и не оказывает угнетающего влияния на ЦНС [30].



По данным исследований, седативный эффект при применении хифенадина отмечался у 1–40% пациентов, являлся дозозависимым и значительно уменьшался при снижении дозы препарата до среднетерапевтической (25 мг три раза в день) [31, 32]. В одном из исследований получены результаты, демонстрирующие полное отсутствие седативного эффекта, т.е. сопоставимого с плацебо, при применении хифенадина [33].

Конкурентным преимуществом хифенадина является способность активировать диаминооксидазу (гистаминазу), которая разрушает гистамин в тканях [34], таким образом уменьшая его содержание. Помимо блокады H1R, препарат блокирует 5-HT1-серотониновые рецепторы, что значительно ослабляет действие основных медиаторов зуда – серотонина и гистамина [35]. В ряде исследований продемонстрирована высокая эффективность хифенадина, сопоставимая и даже превосходящая эффективность АГП второго поколения. В исследовании с участием 30 пациентов с аллергодерматозами, одна группа которых получала хифенадин, а вторая – дезлоратадин, балльные оценки по шкале SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) и балльная оценка зуда были ниже в группе хифенадина по сравнению с группой пациентов, принимавших дезлоратадин. Оценки качества жизни по опроснику DLQI (Dermatology Life Quality Index) были достоверно выше у пациентов, принимавших хифенадин [36]. Согласно результатам другого рандомизированного исследования, эффективность хифенадина была выше, чем лоратадина, у пациентов с сезонным аллергическим ринитом [37]. Проведены также исследования эффективности и безопасности хифенадина при лечении аллергических реакций на лекарственные препараты [38], лор-патологии [39], в том числе аллергического ринита в сочетании с бронхиальной астмой [40], атопического дерматита и других кожных заболеваний [35, 41], острой и хронической крапивницы [42, 43].

Преимущество хифенадина продемонстрировано в сравнительном исследовании его инъекционной формы с клемастином (Тавегил). В исследовании принимали участие пациенты с крапивницей, которые были случайным образом распределены в две группы: 30 пациентов получали хифенадин по 2,0 мл 0,1% раствора (20 мг) два раза в сутки внутримышечно в течение пяти дней, затем один раз в сутки в течение трех дней; другая группа, состоящая из десяти пациентов, получала клемастин по 2,0 мл 0,1% раствора (2 мг) два раза в сутки внутримышечно пять дней, затем один раз в сутки три дня. Уменьшение выраженности симптомов наблюдалось в обеих группах. Однако в группе препарата Фенкарол® уже на второй день терапии отмечались более выраженное статистически значимое снижение интенсивности зуда, меньшие размеры волдырей и менее выраженное нарушение сна, чем в группе препарата Тавегил. Кроме того, клемастин приводил к снижению диастолического

артериального давления, чего не наблюдалось в группе хифенадина. Общая частота развития нежелательных явлений была также статистически значимо выше в группе клемастина. Полученные результаты позволяют говорить о более высокой клинической эффективности препарата хифенадин в лечении крапивницы в сравнении с препаратом клемастин [42].

Одним из важнейших требований к АГП является продолжительность действия, которая обусловлена периодом полуыведения препарата. Период полуыведения хифенадина составляет 20 часов, превышая таковой для эбастина, биластина и цетиризина, что обеспечивает значительную продолжительность клинического эффекта [44].

Фенкарол® характеризуется хорошей переносимостью, высоким профилем безопасности и редким проявлением побочных эффектов, таких как сухость во рту, сонливость, которые присущи АГП первого поколения [45].

На состоявшемся 7 июня 2023 г. совете экспертов, посвященном особенностям применения хифенадина, определению места данного препарата в терапии аллергических заболеваний и классификации АГП, были проанализированы данные доклинических и клинических исследований хифенадина и сделаны следующие выводы:

- проведенные доклинические и клинические исследования показывают, что седативный эффект хифенадина сопоставим с плацебо;
- активация диаминооксидазы (тканевой гистаминазы) является уникальным свойством хифенадина, не описанным у других АГП, что обеспечивает дополнительный противоздушный и противоотечный эффекты и обуславливает эффективность хифенадина у пациентов, у которых неэффективны другие АГП;
- хифенадин имеет высокий профиль безопасности: выраженность М-холинолитического побочного эффекта сравнима с другими АГП второго поколения;
- хифенадин не оказывает тератогенного, эмбриотоксического, кардиотоксического действий. Хифенадин может быть рекомендован для терапии аллергодерматозов, в том числе сопровождающихся кожным зудом (крапивница, атопический дерматит, экзема и др.), а также для лечения аллергического ринита у взрослых;
- по данным клинических исследований, наиболее часто используемая доза у взрослых составляет 75–100 мг в сутки, что соответствует инструкции к препарату;
- хифенадин может быть рекомендован для терапии аллергодерматозов, в том числе сопровождающихся кожным зудом (атопический дерматит, крапивница и др.), а также для терапии поллиноза у детей старше 3 лет;

- по данным клинических исследований, наиболее часто используемая доза у детей 3–7 лет составляет 20 мг в сутки, 7–18 лет – 25–50 мг в сутки, что соответствует инструкции к препарату;
- рекомендовано дальнейшее изучение препарата, в том числе проведение клинических исследований в группе пациентов, требующих длительного приема АГП (6 месяцев и более), и регистрационных клинических исследований инъекционной формы препарата хифенадин в возрастной группе детей от 3 до 18 лет;
- хифенадин – единственный неседативный АГП, имеющий зарегистрированную инъекционную форму, которая может быть рекомендована пациентам старше 18 лет в случае тяжелого течения аллергических реакций и необходимости внутримышечного применения АГП в дозировках, соответствующих инструкции (крапивница, отек Квинке, поллиноз) [44].

Таким образом, применение хифенадина в лечении аллергопатологии, в том числе в ургентных ситуациях, требующих применения инъекционных форм АГП, обосновано ввиду его высокой эффективности и высокого профиля безопасности.

### **Заключение**

В лечении аллергических заболеваний препаратами выбора сегодня, несомненно, являются неседативные АГП, и деление на первое и второе поколения можно назвать условным. Принято также называть первое поколение «старым», а второе – «новым». Однако, принимая во внимание все характеристики препарата хифенадин (метаболизм, профиль безопасности, эффективность, выраженность седативного эффекта, продолжительность действия), можно заключить, что он является первым представителем АГП нового поколения и был отнесен к первому поколению лишь вследствие времени создания – 1970-е годы, когда еще не существовали АГП второго поколения.

Выбирая АГП, необходимо руководствоваться индивидуальными особенностями пациента, принимая во внимание его возраст, сопутствующую патологию, профессию и предпочтения. Выбор должен исходить из ожидаемой пользы, следует оценивать потенциальные риски и возможные побочные эффекты для каждого конкретного пациента.

### **Литература**

1. Smolinska S., Winiarska E., Globinska A., Jutel M. Histamine: a mediator of intestinal disorders – a review. *Metabolites*. 2022; 12 (10): 895.
2. Ince M., Ruether P. Histamine and antihistamines. *Intensive Care Med.* 2021; 22 (11): 749–755.
3. Yanai K. Ideal antihistamine therapy from the viewpoint of pharmacological action. *J. Otolaryngol. Jpn.* 2019; 123: 196–204.
4. Sagayaraj Ravhe I., Krishnan A., Manoj N. Evolutionary history of histamine receptors: early vertebrate origin and expansion of the H3-H4 subtypes. *Mol. Phylogenetic. Evol.* 2021; 154: 106989.
5. Tiligada E., Ennis M. Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century. *Br. J. Pharmacol.* 2020; 177: 469–489.
6. Eldanasory O.A., Eljaaly K., Memish Z.A., Al-Tawfiq J.A. Histamine release theory and roles of antihistamine in the treatment of cytokines storm of COVID-19. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020; 37: 101874.
7. Карева Е.Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога. *РМЖ.* 2016; 12: 811–816.
8. Mashauri H.L. Covid-19 histamine theory: why anti-histamines should be incorporated as the basic component in Covid-19 management? *Health Sci. Rep.* 2023; 6: e1109.
9. Ferretti A., Gatto M., Velardi M. et al. Migraine, allergy, and histamine: is there a link? *J. Clin. Med.* 2023; 12 (10): 3566.
10. Peng J.-Y., Yu Y.-H., Chen W.-M. et al. Association of anti-histamine use with increased risk of esophageal squamous cell carcinoma: a nationwide, long-term follow-up study using propensity score matching. *Biomedicines.* 2023; 11 (2): 578.
11. Shen Y.C., Hsu H.C., Lin T.M. et al. H1-antihistamines reduce the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus, hepatitis C virus, or dual hepatitis B virus-hepatitis C virus infection. *J. Clin. Oncol.* 2022; 40 (11): 1206–1219.
12. Jizhuang W., Chenghao L., Xinying L. et al. Histamine H1 receptor antagonist attenuates catecholamine surge and organ injury after severe burns. *Front. Endocrinol.* 2023; 14: 1068925.
13. Fukasawa T., Yoshizaki-Ogawa A., Enomoto A. et al. Pharmacotherapy of itch – antihistamines and histamine receptors as G protein-coupled receptors. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (12): 6579.
14. UK Civil Aviation Authority Guidance Material. Version 1.1. 01/2019. Available at: <http://wwwcaa.co.uk/medical>
15. Federal Aviation Administration. Does the FAA have a list of prescription and over-the-counter drugs that pilots can and cannot take while flying? Available at: <https://wwwfaa.gov>.
16. Fein M.N., Fischer D.A., O'Keefe A.W. et al. CSACI position statement: newer generation H1-antihistamines are safer than first-generation H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2019; 15: 61.



17. Church M.K., Maurer M., Simons F.E.R. et al. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper. *Allergy*. 2010; 65: 459–466.
18. Татаурщикова Н.С., Сепиашвили Р.И. Рациональное применение антигистаминных препаратов в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
19. Cenzer I., Nkansah-Mahaney N., Wehner M. et al. A multiyear cross-sectional study of U.S. national prescribing patterns of first-generation sedating antihistamines in older adults with skin disease. *Br. J. Dermatol.* 2020; 182 (3): 763–769.
20. Parisi G.F., Leonardi S., Ciprandi G. et al. Cetirizine use in childhood: an update of a friendly 30-year drug. *Clin. Mol. Allergy*. 2020; 18: 2.
21. Анафилактический шок (2-й пересмотр). Клинические рекомендации. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». 2023.
22. Крапивница. Клинические рекомендации. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Российское общество дерматовенерологов и косметологов; Союз педиатров России. 2023.
23. Имамов Ш.А. Значение иммуно-гормональных дисфункций в клинико-патогенетических механизмах аллергизма и методы терапевтической коррекции. *Медицинские новости*. 2020; 1: 70–72.
24. Linton S., Hossenboccus L., Ellis A.K. Evidence-based use of antihistamines for treatment of allergic conditions. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2023; 131 (4): 412–420.
25. Randall K.L., Hawkins C.A. Antihistamines and allergy. *Aust. Prescr.* 2018; 41 (2): 41–45.
26. Передельская М.Ю., Ненашева Н.М. Обзор группы антигистаминных препаратов. *Астма и аллергия*. 2022; 1: 21–23.
27. Cataldi M., Maurer M., Taglialatela M., Church M.K. Cardiac safety of second-generation H1-antihistamines when up-dosed in chronic spontaneous urticaria. *Clin. Exp. Allergy*. 2019; 49: 1615–1623.
28. Jedariforoughi A. Tardive dyskinesia with high dose H1 antihistamine in a person without comorbidities. *Int. J. Med. Rev. Case Rep.* 2021; 5 (5): 82–84.
29. Машковский М.Д., Яхонтов Л.Н., Адо А.Д. и др. Антигистаминное и противоаллергическое средство «Фенкарол». Авторское свидетельство № 55 29 71. Бюллетень изобретений. 1977.
30. Лусс Л.В., Шартанова Н.В. Антигистаминные препараты – производные хинуклидина при аллергических заболеваниях. В чем преимущество? *Терапевтический архив*. 2013; 1: 103–106.
31. Машковский М.Д., Мутина Е.С., Каминка М.Э. Фенкарол и его применение в терапии аллергических заболеваний. *Клиническая медицина*. 1978; 11: 22–28.
32. Сравнительное изучение клинической эффективности и безвредности препаратов Фенкарол (хишенадин) и Кларотадин (лоратадин) у больных с сезонным аллергическим ринитом. Отчет (III фаза). М., 2002.
33. Bukovskis M., Tirzite M., Strazda G. et al. H1-antihistamines suppress wheal-and-flare reaction and skin blood perfusion measured by laser doppler flowmetry: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover design study. *Proc. Latvian Acad. Sci.* 2010; 64 (5/6): 175181.
34. Масальский С.С., Смолкин Ю.С. Место антигистаминных препаратов в терапии зуда кожи детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 3 (66): 4–16.
35. Орлов Е.В., Меркулова Т.Б., Коннов П.Е. Клинический опыт применения антигистаминных производных хинуклидина в комплексной терапии зудящих дерматозов. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014; 6: 74–81.
36. Резниченко Н.Ю., Резниченко Г.И., Каукэ Ю.И. Результаты клинического исследования сравнения эффективности и безопасности хишенадина и дезлоратадина у пациентов с аллергодерматозами. *Дерматологія та венерологія*. 2018; (1): 56–66.
37. Лусс Л.В., Ильина Н.И. Антигистаминные препараты в общеклинической практике: вопросы и ответы. В помощь практическому врачу. М.: Медицинское информационное агентство, 2017. 184 с.
38. Лукьянов А.М., Музыченко А.П. Эффективность фенкарола в терапии лекарственно-индуцированных реакций на коже. *Дерматовенерология. Косметология*. 2016; 2 (2): 194–207.
39. Отчет о результатах клинического исследования фенкарола, раствора для инъекций, для лечения болезней уха, горла и носа. 1992.
40. Моногарова Н.Е., Малеев О.В., Минаев А.А. и др. Опыт применения препарата фенкарол в лечении комбинированной патологии – астмы и аллергического ринита. *Новости медицины и фармации. Пульмонология*. 2010; 3: 11–14.
41. Отчет о результатах клинического исследования фенкарола, раствора для инъекций, для лечения атопического дерматита, хронической экземы, красного плоского лишая. 1992.
42. Отчет о клиническом испытании препарата Фенкарол (хишенадина гидрохлорид) у пациентов с хронической рецидивирующей крапивницей и атопическим дерматитом (АО «Олайнфарм», Латвия), 2002.
43. Зайков С.А., Стремедловский Б.А. Эффективность Фенкарола в лечении обострений хронической крапивницы. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. 2014; 2: 48–54.
44. Ненашева Н.М., Ильина Н.И., Гущин И.С. и др. Резолюция совета экспертов: «Место хишенадина в терапии аллергических заболеваний и классификации антигистаминных препаратов». *Фарматека*. 2023; 30 (8): 116–121.
45. Шиленкова В.В. Аллергический ринит и коморбидные заболевания. Взгляд оториноларинголога. *Клинический случай. Consilium Medicum*. 2022; 24 (9): 612–616.

ПРИВЕТ! МЕНЯ ЗОВУТ

ЗУДА



# УКРОЩЕНИЕ ЗУДА И АЛЛЕРГИИ



**Фенкарол® – антигистаминный препарат с выраженным противозудным эффектом для детей и взрослых<sup>\*1,2</sup>**



Инъекционная  
форма при  
тяжелом течении  
аллергии<sup>3</sup>

<sup>\*</sup>Дети от 3-х лет

1. Тамразова О.Б. и соавт. Значение зуда, патогенетические механизмы его формирования и оценка клинических проявлений при атопическом дерматите. Практика педиатра. 2022г, №2. 2. ИМП Фенкарол 10, 25 мг от 20.02.2022.

3. ИМП Фенкарол 10 мг, р-р для в/м введения от 05.08.2021.

Материал предназначен для медицинских  
и фармацевтических работников.



125212, г. Москва,  
Головинское ш., д. 5, корп. 1, эт. 2, пом. 2137А  
Тел./факс +7 (499) 551 51 10  
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com

RUFEN2320 13.06.2023

Чтобы ознакомиться с инструкцией  
по медицинскому применению препарата  
Фенкарол®, отсканируйте QR-код



# ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ – ОБЗОР НОВОЙ МОЛЕКУЛЫ ТЕЗЕПЕЛУМАБ

М.Ю. Передельская<sup>1,2</sup>, Н.М. Ненашева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 24, Москва

## Адрес для переписки:

Передельская Марина Юрьевна, peredelskayamj@rmapo.ru

## Ключевые слова:

тимусный стромальный лимфопоэтин, тезепелумаб, бронхиальная астма, тяжелая бронхиальная астма, генно-инженерная биологическая терапия, моноклональные антитела

## Резюме

Тимусный стромальный лимфопоэтин (ТСЛП) является принадлежащим к группе аларминов врожденным цитокином, который играет ключевую патогенетическую роль при астме. Высвобождаемый из эпителиальных клеток дыхательных путей при повреждении дыхательного эпителия различными триггерами (аллергены, вирусы, бактерии и переносимые по воздуху загрязнители), ТСЛП активирует дендритные клетки и врожденные лимфоидные клетки группы 2, участвующие в патобиологии T2-астмы. Тезепелумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, которое связывается с ТСЛП, тем самым предотвращая его взаимодействие с рецепторным комплексом ТСЛП. Результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что применение тезепелумаба характеризуется эффективностью и хорошим профилем безопасности у пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой независимо от исходного уровня эозинофилов и других маркеров T2-воспаления и является еще одной перспективной молекулой для использования в терапии тяжелой неконтролируемой астмы.

# PERSPECTIVES IN THE TREATMENT OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA – REVIEW OF THE NEW TEZEPELUMAB MOLECULE

M.Yu. Peredelskaya<sup>1,2</sup> N.M. Nenasheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No 24, Moscow

## For correspondence:

Marina Yu. Peredelskaya, peredelskayamj@rmapo.ru

## Key words:

thymus stromal lymphopoietin, tezepelumab, bronchial asthma, severe bronchial asthma, genetically engineered biological therapy, monoclonal antibodies

## For citation:

Peredelskaya M.Yu., Nenasheva N.M. Perspectives in the treatment of severe bronchial asthma – review of the new tezepelumab molecule. Practical Allergology. 2023; 2: 56–61.

DOI 10.46393/27129667\_2023\_2\_56

## Summary

Thymus stromal lymphopoietin (TSLP) is an innate cytokine belonging to the alarmin group, which plays a key pathogenetic role in asthma. Released from the epithelial cells of the respiratory tract when the respiratory epithelium is damaged by various triggers (allergens, viruses, bacteria and airborne pollutants), TSLP activates dendritic cells and congenital lymphoid cells of group 2 involved in the pathobiology of T2 asthma. Tezepelumab is a fully human monoclonal antibody that binds to TSLP, thereby preventing its interaction with the TSLP receptor complex. The results of randomized clinical trials indicate that the use of tezepelumab is characterized by efficacy and a good safety profile in patients with severe uncontrolled asthma, regardless of the initial level of eosinophils and other markers of T2 inflammation and is another promising molecule for use in the treatment of severe uncontrolled asthma.

### Тимусный стромальный лимфопоэтин:

#### роль в развитии астмы

Тимусный стромальный лимфопоэтин (TСЛП) был идентифицирован в 1994 г. как цитокин, который продуцируется стромальными клетками тимуса. В настоящее время показано, что ТСЛП в основном секreteируется эпителиальными клетками респираторного тракта, клетками гладкой мускулатуры дыхательных путей, кератиноцитами, стромальными клетками, фибробластами, тучными клетками, макрофагами/моноцитами, гранулоцитами и дендритными клетками [1]. В исследованиях, направленных на изучение патогенеза и иммунологических процессов, протекающих при астме, показана важная роль цитокинов, полученных из эпителия дыхательных путей, таких как интерлейкин (ИЛ) 25, ИЛ-33 и ТСЛП. Эти цитокины в совокупности известны как эпителиальные алармины, которые действуют отдельно или согласованно, чтобы активировать и потенцировать врожденные и гуморальные ветви иммунной системы в присутствии фактического или предполагаемого повреждения [2]. В настоящее время активно изучается роль ТСЛП в различных процессах в организме, в частности в патобиологических процессах, протекающих в дыхательных путях. В исследовании S. Ying (2008) показано, что у пациентов, страдающих тяжелой астмой и хронической обструктивной болезнью легких, были значительно повышенены уровни клеток, экспрессирующих мРНК, которые кодируют выработку ТСЛП. Примечательно, что в данном исследовании была также выявлена положительная связь этой экспрессии с табакокурением [3]. Установлено, что ТСЛП относится к семейству аларминов. Этот врожденный цитокин в основном высвобождается эпителиальными клетками дыхательных путей в качестве сигнала тревоги, когда повреждение тканей вызвано различными воздействиями окружающей среды, такими как аллергены, сигаретный дым, аэраполлютанты, вирусы, бактерии, а также химические и физические раздражители [4]. Понимание роли аларминов и того, как они активируются и высвобождаются, может позволить разработать новые терапевтические средства и подходы к лечению астмы.

Выделено два варианта ТСЛП: длинная изоформа (159 аминокислот) и короткая (60 аминокислот), экспрессия которых соответственно регулируется различными промоторами генов, реагирующими на раз-

нообразные паттерны агентов окружающей среды [5]. Короткий ТСЛП присутствует во многих тканях, где он играет гомеостатическую роль, в то время как выработка длинной изоформы может быть индуцирована провоспалительными стимулами и увеличивается у пациентов с астмой [6].

Длинный вариант ТСЛП проявляет свои биологические функции путем селективного связывания со своим рецептором (рТСЛП), и этому взаимодействию способствует электростатическое притяжение, возникающее между положительными зарядами поверхности ТСЛП и отрицательными зарядами рТСЛП [3]. Полученный комплекс рецептора и ТСЛП рекрутирует α-субъединицу рецептора ИЛ-7 (ИЛ-7Ra). Эта тройная сборка, в свою очередь, приводит к активации внутриклеточной сигнальной сети, включающей янус-киназы 1 и 2, сигнальные преобразователи и активаторы транскрипции 3 и 5 (STAT 3/5), а также ядерный фактор κB, митоген-активируемые протеинкиназы и фосфоинозитид-3-киназу [7]. Эти сигнальные пути приводят к активации генов, кодирующих цитокины T2-профиля, такие как ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13 [6] (рис. 1).

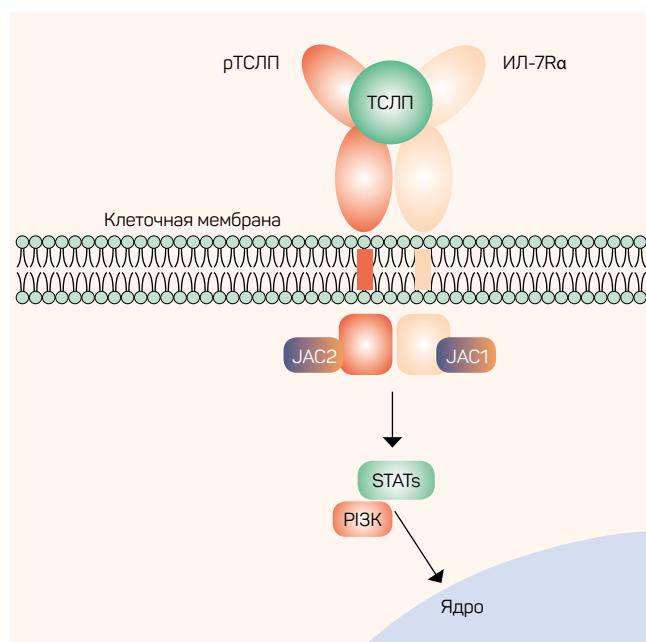


Рис. 1. Сигнальные пути, активируемые ТСЛП (адаптировано из [7])

ТСЛП участвует в патобиологическом процессе при развитии бронхиальной астмы, причем его уровень коррелирует с тяжестью заболевания [8]. ТСЛП высвобождается при повреждении бронхиального эпителия и влияет на функции нескольких иммунных/воспалительных и структурных клеток, которые совместно экспрессируют рТСЛП и ИЛ-7Ra, в частности, на врожденные лимфоидные клетки группы 2 (ВЛК2). Вместе с другими аларминами, такими как ИЛ-25 и ИЛ-33, ТСЛП продлевает выживаемость ВЛК2 и стимулирует эти клетки к выработке больших количеств ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13 [6]. Кроме того, ТСЛП также регулирует функции эозинофилов и предшественников эозинофилов, которые играют ключевую роль в воспалении дыхательных путей T2-типа. Другими клеточными мишениями ТСЛП являются базофилы, экспрессия рТСЛП которых может стимулироваться аллергенами с помощью IgE-зависимых механизмов [8]. ТСЛП способствует дифференцировке базофилов и усиливает экспрессию маркеров активации базофилов, таких как CD203c, а также увеличивает секрецию гистамина, синтез цитокинов и эотаксин-зависимую миграцию базофилов [8]. ТСЛП активирует тучные клетки, которые и сами при этом могут его вырабатывать [8].

По-видимому, ТСЛП участвует в патогенезе нейтрофильной астмы с низким уровнем T2, где ключевую роль играют Т17-лимфоциты [4, 9]. Показано также, что ТСЛП может индуцировать дендритные клетки к высвобождению ИЛ-6 и ИЛ-23, которые во многом способствуют дифференцировке наивных CD4-Т-клеток в лимфоциты Т17 [10]. Кроме того, ТСЛП способен вызывать двойную активацию T2 и Т17, продукцирующих ИЛ-4 и ИЛ-17А соответственно [10].

В дополнение к значительному влиянию на функции иммунных/воспалительных клеток, ТСЛП распространяет свое биологическое действие на структурные клетки дыхательных путей. В частности, гладкомышечные клетки дыхательных путей экспрессируют рТСЛП и реагируют на ТСЛП увеличением продукции ИЛ-6 и ИЛ-8. Эти данные свидетельствуют о том, что ТСЛП способствует и структурным изменениям в дыхательных путях пациентов с астмой [11].

Вероятно, ТСЛП является еще одной ключевой молекулой, участвующей в развитии бронхиальной астмы, причем не только ассоциированной с T2-воспалением, но и не T2-ассоциированной, и, как следствие, может рассматриваться в качестве мишени для терапии при различных фенотипах бронхиальной астмы.

#### Тезепелумаб – новый биологический препарат в терапии тяжелой астмы

Основной стратегией терапии астмы в настоящее время является уменьшение воспаления дыхательных путей с помощью ингаляционных кор-

тикостероидов (ИКС), что в большинстве случаев приводит к улучшению клинических исходов. Однако у пациентов с неполным ответом на ИКС в средних и высоких дозах в сочетании с другими дополнительными средствами (длительно действующими бета-агонистами (ДДБА) и/или антихолинергическими препаратами) используется биологическая терапия. Доступные в настоящее время биологические молекулы нацелены на специфические медиаторы T2-воспаления и приносят пользу пациентам с определенными фенотипами астмы (например, эозинофильной или аллергической). Тем не менее сохраняется потребность в новых методах лечения, способных предотвращать обострения и улучшать контроль симптомов у пациентов с тяжелой астмой, влияя на несколько воспалительных путей и цитокинов, а также в популяции пациентов, которые не демонстрируют T2-воспаления.

Препарат тезепелумаб, представляющий человеческое моноклональное антитело, которое связывается с ТСЛП, недавно был зарегистрирован в России для лечения тяжелой астмы независимо от фенотипа у пациентов старше 12 лет. Связываясь с ТСЛП, тезепелумаб предотвращает связь цитокина и передачу сигналов через receptor. Тезепелумаб был первоначально протестирован в качестве внутривенного препарата, а в дальнейшем в форме для подкожного введения [8]. Учитывая роль ТСЛП в патогенезе, тезепелумаб действует независимо от эозинофильного или неэозинофильного фенотипа астмы, что подтверждается данными клинических исследований. Так, в исследовании II фазы PATHWAY продолжительностью 52 недели показано, что тезепелумаб оказывает терапевтический эффект независимо от уровня эозинофилов периферической крови. В исследовании участвовали 584 пациента с тяжелой неконтролируемой астмой, получавших средние и высокие дозы ИКС и ДДБА. Участники были рандомизированы в группы тезепелумаба в дозах 70 или 210 мг каждые четыре недели, 280 мг каждые две недели или плацебо в течение 52 недель. Первичной конечной точкой исследования была годовая частота обострений астмы, которая значительно снизилась – на 62, 71 и 66% соответственно по сравнению с плацебо. Кроме того, уровень объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) до применения бронхолитика в конце периода исследования показал значительное увеличение (на > 120 мл) в группах пациентов, получавших тезепелумаб, в сравнении с группой плацебо. Во всех исследуемых группах наблюдалась одинаковая общая частота нежелательных явлений (НЯ). Важно отметить, что выраженные и устойчивые уровни эозинофилов в крови и фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), а также прогрессирующее снижение общего уровня IgE были отмечены во всех группах активного лечения [12].

В исследовании CASCADE использовались данные бронхоскопии для оценки влияния тезепелумаба на количество воспалительных клеток и параметры ремоделирования дыхательных путей у пациентов с астмой средней и тяжелой степени. Помимо этого, оценивалась гиперреактивность дыхательных путей с помощью теста с маннитолом. В группу исследования вошли 116 пациентов, которые были распределены случайным образом в группы тезепелумаба ( $n = 59$ ) и плацебо ( $n = 57$ ). Завершили исследование и были оценены по первичной конечной точке 48 человек в группе тезепелумаба и 51 человек в группе плацебо. Участники исследования были стратифицированы по исходному уровню эозинофилов в крови следующим образом: < 150, 150–300 и  $\geq 300$  клеток/мкл. В группе тезепелумаба отмечено значительно большее снижение подслизистых эозинофилов дыхательных путей в сравнении с исходным уровнем, чем в группе плацебо (отношение геометрических наименьших квадратов – 0,15 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,05–0,41); номинальное  $p < 0,0010$ ), причем разница наблюдалась во всех подгруппах в зависимости от исходного уровня эозинофилов. Не было существенных различий между группами лечения по уровню других оцениваемых типов клеток, таких как нейтрофилы и тучные клетки. Что касается ремоделирования дыхательных путей, толщина ретикулярной базальной мембранны и целостность эпителия были сходными во всех подгруппах пациентов. Для более глубокой оценки влияния тезепелумаба на ремоделирование дыхательных путей требуются дополнительные исследования. Гиперреактивность дыхательных путей была снижена на фоне приема тезепелумаба по сравнению с плацебо [13]. Тест с маннитолом – это непрямой тест на исследование гиперреактивности бронхов, широко используемый в диг-

агностике астмы. Реакция на тест с маннитолом коррелирует с уровнем воспаления дыхательных путей и уровнем инфильтрации дыхательных путей эозинофилами и тучными клетками [14].

Исследование NAVIGATOR является крупнейшим ( $n = 1061$ ) на сегодняшний день исследованием III фазы, в котором проведена оценка эффективности и безопасности тезепелумаба, вводимого подкожно в дозе 210 мг каждые четыре недели, в сравнении с плацебо в течение 52 недель при неконтролируемой астме тяжелой степени. Важная особенность исследования заключалась в том, что в него практически в равной пропорции были включены пациенты с высоким (более 300 клеток/мкл) и низким (менее 300 клеток/мкл) уровнем эозинофилов в крови. Первичной конечной точкой было число обострений астмы в течение года. У пациентов, получавших тезепелумаб, по сравнению с группой плацебо частота обострений астмы в годовом исчислении значительно снизилась (0,93 и 2,1 соответственно, отношение частот 0,44,  $p < 0,001$ ). Сопоставимые показатели зафиксированы в когорте пациентов с уровнем эозинофилов < 300 клеток/мкл, получавших тезепелумаб. Кроме того, выявлено значительное улучшение ОФВ1 до применения бронхолитика (рис. 2) и субъективных оценок (баллы ACQ-6, AQLQ и ASD), хотя последние не были клинически значимыми. В целом НЯ были одинаковыми в обеих группах в течение периода исследования [15].

В названных исследованиях эффект терапии был достигнут во всех группах пациентов, независимо от исходного уровня эозинофилов.

Помимо пациентов с тяжелой астмой и низким уровнем эозинофилов, всегда сложно подобрать терапию лицам, у которых в анамнезе присутствует фактор воздействия табака. У курящих пациентов под воздей-

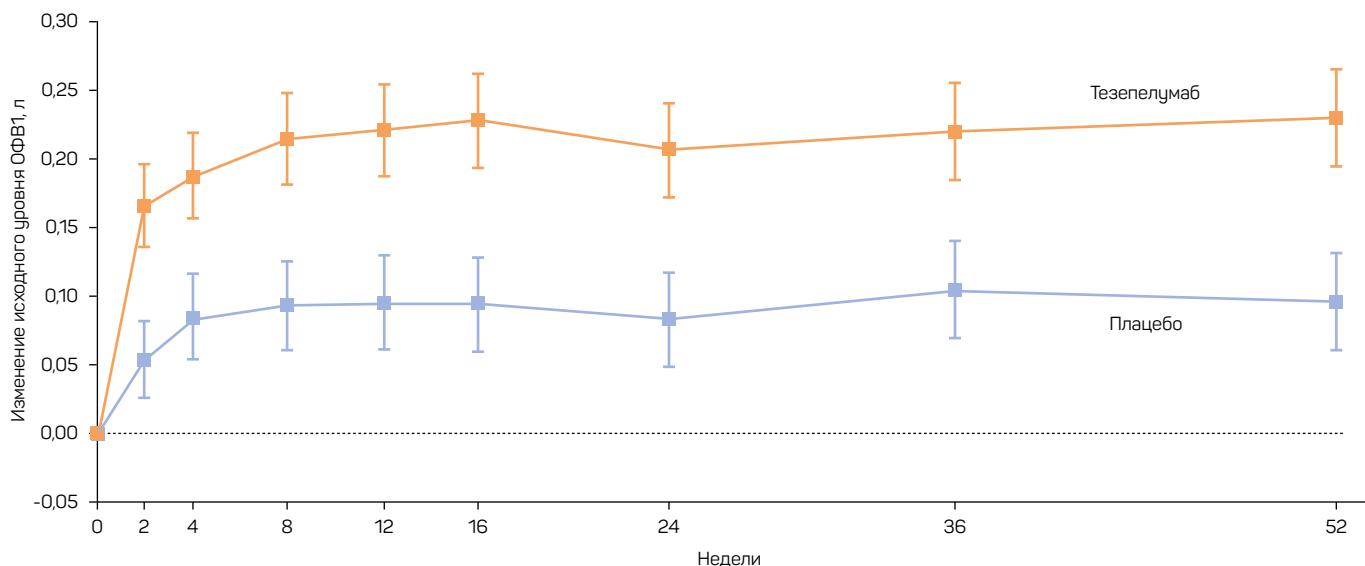


Рис. 2. Изменение уровня ОФВ1 до применения бронхолитика в исследовании NAVIGATOR [адаптировано из [15]]



# **Тезепелумаб зарегистрирован в России для лечения тяжелой неконтролируемой астмы у пациентов старше 12 лет.**

## **Эффективность и безопасность тезепелумаба подтверждены**

### **в многочисленных клинических исследованиях.**

#### **Тезепелумаб значительно сокращает частоту обострений у пациентов с различными фенотипами тяжелой астмы, улучшает функцию легких и контроль симптомов**

ствием табачного дыма меняется профиль воспаления, который в значительной степени влияет на выбор будущей терапии. Курение связано с более тяжелыми симптомами астмы и снижением реакции на лечение. Прекращение курения может улучшить симптомы заболевания, однако сведений об эффективности биологического лечения у бывших курильщиков недостаточно. В этой связи представляют интерес результаты ретроспективного анализа данных исследования NAVIGATOR. В протоколе исследования из 1059 включенных пациентов 20% были бывшими курильщиками (из них в группе тезепелумаба – 99 человек, в группе плацебо – 110), с анамнезом курения в среднем 4,3 и 5,2 пачка/лет соответственно. Большинство этих пациентов были мужчины. Участники исследования перенесли более двух обострений в течение предшествующих исследованию 12 месяцев, имели более низкий исходный уровень FeNO и получали поддерживающие дозы системных глюкокортикоидов. Тезепелумаб показал эффективность в уменьшении частоты ежегодных обострений в течение 52 недель по сравнению с плацебо, которая снизилась на 48% (95% ДИ 21–65%) и 58% (95% ДИ 48–66%) у бывших курильщиков и у тех, кто никогда не курил, соответственно. Улучшение исходного уровня ОФВ1 до применения бронхолитика к 52-й неделе исследования также было более выражено при приеме тезепелумаба, чем при приеме плацебо, у бывших курильщиков (среднее значение по методу наименьших квадратов 0,24 л против 0,08 л; разница 0,17 л (95% ДИ 0,05–0,28)) и никогда не куривших (среднее значение по методу наименьших квадратов 0,23 л против 0,10 л; разница 0,13 л (95% ДИ 0,07–0,18)) [16].

#### **Профиль безопасности тезепелумаба**

Безопасность и переносимость тезепелумаба исследовались как на животных моделях, так и в клинических испытаниях у пациентов с астмой средней и тяжелой степени [17].

Многочисленные исследования циномолгусных обезьян, получавших тезепелумаб (внутривенно и/или подкожно) в течение шести месяцев, не выявили признаков пролиферативных или предраковых поражений,

вредного воздействия тепепелумаба на репродуктивную систему или развитие, а также на мать, плод или потомство беременных обезьян. Кроме того, ни у одного из потомков не было выявлено негативных эффектов тезепелумаба в течение 6,5 месяцев [18].

В исследовании III фазы NAVIGATOR [15] НЯ зарегистрированы у 77,1% пациентов в группе тезепелумаба и 80,8% в группе плацебо; серьезные НЯ развились у 9,8 и 13,7% пациентов соответственно. Таким образом, общая частота НЯ и серьезных НЯ была сопоставимой в обеих группах. Наиболее распространенными НЯ были назофарингит (тезепелумаб по сравнению с плацебо: 21,4 против 21,5%), инфекции верхних дыхательных путей (11,2 против 16,4%), головная боль (8,1 против 8,5%) и обострение астмы (5,1 против 11,1%). Аналогичные результаты были получены в других международных клинических исследованиях [17].

В 2023 г. в журнале Lancet было опубликовано исследование DESTINATION, которое стало продолжением уже упомянутого исследования NAVIGATOR, а также исследования SOURCE, направленного на оценку долгосрочной безопасности и эффективности тезепелумаба у людей с тяжелой неконтролируемой астмой. В общей сложности пациенты получали лечение на протяжении 104 недель наблюдения. Первичной конечной точкой было развитие НЯ. Среди участников исследования были пациенты с уровнем эозинофилов более и менее 300 клеток/мкл, а также более и менее 150 клеток/мкл. Показано, что тезепелумаб хорошо переносился пациентами с тяжелой неконтролируемой астмой на протяжении всех 104 недель. Частота НЯ при применении тезепелумаба была ниже, чем при применении плацебо, частота серьезных НЯ составила 13,14 (от 7,65 до 21,04) на 100 пациенто-лет для тех, кто первоначально получал тезепелумаб, и 17,99 (от 10,66 до 28,44) для получавших плацебо (разница от -4,85, -14,88 до 4,53). Частота серьезных НЯ со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения в группе тезепелумаба была ниже, чем в группе плацебо, но со стороны органов сердечной деятельности – выше у участников, получавших тезепелумаб, что, однако, требует уточнения и дополнительного анализа.

Результаты исследования DESTINATION также дополнительно подтвердили долгосрочные преимущества тезепелумаба в снижении частоты обострений и улучшении функции легких, контроле астмы и качества жизни, связанного со здоровьем [19].

## Заключение

Эффективность и безопасность тезепелумаба при тяжелой неконтролируемой астме подтверждены в ходе многочисленных клинических испытаний, проведенных на международном уровне. Тезепелумаб значительно сокращает частоту обострений у пациентов с различными фенотипами тяжелой астмы, улучшает функцию легких и контроль симптомов. В основе клинического эффекта тезепелумаба лежит ингибирование ТСЛП – эпителиального цитокина, который запускает различные воспалительные пути при бронхиальной астме.

В настоящее время проводятся дополнительные исследования III фазы, направленные на изучение клинической эффективности и безопасности тезепелумаба у пациентов с астмой, получающих системные глюкокортикоиды [20]. Помимо этого, важно пополнять данные об эффективности и безопасности тезепелумаба в реальной клинической практике.

С учетом того что ТСЛП играет важную роль в механизме развития не только бронхиальной астмы, в дальнейшем возможно получение данных об эффективности тезепелумаба при ряде других воспалительных заболеваний, в частности при полипозном риносинусите, хронической обструктивной болезни легких, эозинофильном эзофагите, кожных аллергических заболеваниях.

## Литература

1. Watson B., Gauvreau G.M. Thymic stromal lymphopoietin: a central regulator of allergic asthma. *Expert. Opin. Ther. Targets.* 2014; 18 (7): 771–785.
2. Mitchell P.D., O'Byrne P.M. Biologics and the lung: TSLP and other epithelial cell-derived cytokines in asthma. *Pharmacol. Ther.* 2017; 169: 104–112.
3. Ying S., O'Connor B., Ratoff J. et al. Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Immunol.* 2008; 181 (4): 2790–2798.
4. Pelaia C., Pelaia G., Crimi C. et al. Tezepelumab: a potential new biological therapy for severe refractory asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 4369.
5. Tsilingiri K., Fornasa G., Rescigno M. Thymic stromal lymphopoietin: to cut a long story short. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 3 (2): 174–182.
6. Matera M.G., Rogliani P., Calzetta L. et al. TSLP inhibitors for asthma: current status and future prospects. *Drugs.* 2020; 80 (5): 449–458.
7. Marković I., Savvides S.N. Modulation of signaling mediated by TSLP and IL-7 in inflammation, autoimmune diseases, and cancer. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1557.
8. Gauvreau G.M., Sehmi R., Ambrose C.S. et al. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert. Opin. Ther. Targets.* 2020; 24 (8): 777–792.
9. Ray A., Kolls J.K. Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity. *Trends Immunol.* 2017; 38 (12): 942–954.
10. Liang Y., Bihui Y., Chen J. et al. Thymic stromal lymphopoietin epigenetically upregulates Fc receptor γ subunit-related receptors on antigen-presenting cells and induces TH2/TH17 polarization through dectin-2. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144: 1025–1035.e7.
11. Shan L., Redhu N.S., Saleh A. et al. Thymic stromal lymphopoietin receptor-mediated IL-6 and CC/CXC chemokines expression in human airway smooth muscle cells: role of MAPKs (ERK1/2, p38, and JNK) and STAT3 pathways. *J. Immunol.* 2010; 184 (12): 7134–7143.
12. Corren J., Parnes J.R., Wang L. et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (10): 936–946.
13. Diver S., Khalfaoui L., Emson C. et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (11): 1299–1312.
14. Svartvold A., Leadbetter J., Porsbjerg C. The use of the manitol test as an outcome measure in asthma intervention studies: a review and practical recommendations. *Respir. Res.* 2021; 22 (1): 287.
15. Menzies-Gow A., Corren J., Bourdin A. et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (19): 1800–1809.
16. Castro M., Cook W., Ambrose C. et al. Efficacy of tezepelumab in patients with severe, uncontrolled asthma by smoking history: post hoc analysis of the phase 3 navigator study. *Chest.* 2022; 162 (4): A35–A36.
17. Shinkai M., Yabuta T. Tezepelumab: an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody for the treatment of asthma. *Immunotherapy.* 2023; 15 (17): 1435–1447.
18. Tezspire: EPAR – public assessment report. 21 Sep. 2022. Available at: [www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tezspire-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tezspire-epar-public-assessment-report_en.pdf)
19. Menzies-Gow A., Wechsler M.E., Brightling C.E. et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir. Med.* 2023; 11 (5): 425–438.
20. Tezepelumab efficacy and safety in reducing oral corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma (SUNRISE). Available at: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/>

# TRAPS-СИНДРОМ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧА АЛЛЕРГОЛОГА-ИММУНОЛОГА

Е.Ю. Трушина<sup>1,2</sup>, Е.М. Костина<sup>2</sup>, Е.А. Орлова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко

<sup>2</sup> Пензенский институт усовершенствования врачей

## Адрес для переписки:

Трушина Елена Юрьевна, trushina.lena@mail.ru

## Ключевые слова:

TRAPS, амилоидоз, аутовоспалительные заболевания,  
ингибиторы IL-1

## Для цитирования:

Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Орлова Е.А.

TRAPS-синдром в клинической практике врача

аллерголога-иммунолога. Практическая аллергология.

2023; 2: 62–67.

DOI 10.46393/27129667\_2023\_2\_62

## Резюме

Периодический синдром, связанный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS), является аутосомно-доминантным аутовоспалительным синдромом, характеризующимся длительными и повторяющимися эпизодами лихорадки, болями в животе и/или груди, артритальными, миалгиями и эритематозной сыпью. TRAPS ассоциирован с гетерозиготными вариантами в гене TNFRSF1A, который кодирует рецептор TNFR1 (рецептор фактора некроза опухоли 1). Вызывающие заболевание варианты обнаруживаются исключительно во внеклеточном домене TNFR1 и влияют на структуру рецептора и связывание с лигандом TNF. Амилоидоз является причиной смертности при TRAPS. За последние два десятилетия новые методы лечения изменили прогрессирование и исход заболевания.

# TRAPS SYNDROME IN THE CLINICAL PRACTICE OF AN ALLERGIST-IMMUNOLOGIST

E.Yu. Trushina<sup>1,2</sup>, E.M. Kostina<sup>2</sup>, E.A. Orlova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tambov Regional Clinical Hospital named by V.D. Babenko

<sup>2</sup> Penza Institute for Further Training of Physicians

## For correspondence:

Elena Yu. Trushina, trushina.lena@mail.ru

## Key words:

TRAPS, amyloidosis, autoinflammatory disorders,  
inhibitors, IL-1 inhibitors

## For citation:

Trushina E.Yu., Kostina E.M., Orlova E.A. TRAPS syndrome in the clinical practice of an allergist-immunologist.

Practical Allergology. 2023; 2: 62–67.

DOI 10.46393/27129667\_2023\_2\_62

## Summary

Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) is an autosomal dominant autoinflammatory syndrome characterized by prolonged and recurrent episodes of fever, abdominal and/or chest pain, arthralgia, myalgia, and erythematous rash. TRAPS is associated with heterozygous variants in the TNFRSF1A gene, which encodes the TNFR1 (tumor necrosis factor receptor 1) receptor. Disease-causing variants are found exclusively in the extracellular domain of TNFR1 and affect receptor structure and binding to the TNF ligand. Amyloidosis is mortality in TRAPS. Over the last two decades, new therapies have changed the progression and outcome of the disease.

## Введение

Периодический синдром, связанный с рецептором фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, TRAPS), – это синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли альфа (TRAPS) [1]. TRAPS является наследственным моногенным заболеванием, обусловленным мутацией гена TNFRSF1A. Заболевание проявляется периодическими эпизодами лихорадки различной длительности, высыпаниями на коже, интенсивными болями в животе и в груди, поражением глаз и т.д. Большинство генов, ассоциированных с заболеванием, высоко экспрессируются в кроветворных клетках, однако существует дефицит нескольких ферментов, связанных с системными аутовоспалительными заболеваниями (также известными как SAIDs), и эти мутантные гены экспрессируются повсеместно [2]. Иммунологический фенотип SAIDs первоначально характеризовался отсутствием аутоантител с высоким титром и активированных Т-лимфоцитов, однако более поздние исследования предполагают роль адаптивных иммунных клеток в патогенезе многих SAIDs. Аналогичным образом аутовоспалительная сигнатура была идентифицирована при многих аутоиммунных заболеваниях и первичных иммунодефицитах [3, 4].

TRAPS был первоначально описан в 1982 г. в большой ирландской семье с 16 пораженными членами на протяжении трех поколений. У них были повторяющиеся эпизоды лихорадки, миалгии и кожной сыпи, наряду с лейкоцитозом и повышенной скоростью оседания эритроцитов (СОЭ). Заболевание было названо семейной лихорадкой Гиберна [5].

Заболевание характеризуется повторяющимися приступами лихорадки, иногда длящимися неделями, сопровождающимися сильной болью в животе, миалгией, артритом, мигрирующей эритематозной сыпью и воспалением глаз, но, как правило, центральная нервная система не поражается [6]. Во время лихорадочных эпизодов у пациентов повышен уровень белков острой фазы, а у некоторых может быть чрезвычайно высокий уровень сывороточного амилоида А (SAA), предрасполагающего их к амилоидозу. До того как TRAPS был охарактеризован на молекулярном уровне, амилоидоз SAA был тяжелым последствием заболевания и был связан с высокой смертностью. С тех пор достигнут значительный прогресс в терапевтических вариантах от нестероидных противовоспалительных препаратов и кортикоステроидов до биологических препаратов. В частности, показано, что ингибиторы TNF и интерлейкина 1 (IL-1) очень эффективны в контроле активности заболевания и профилактике амилоидоза SAA.

## Патогенетический механизм формирования TRAPS

TNFR1/p55/CD120 (член суперсемейства рецепторов TNF 1A) принадлежит к суперсемейству рецепторов TNF, которое у людей включает 29 белков,

взаимодействующих с одним или несколькими цитокинами семейства TNF. TNFR1, Fas/CD95/TNFRSF6, DR3/TNFRSF25 (рецептор смерти 3), TRAIL-рецептор 1/TNFRSF10A, TRAIL-рецептор 2/TNFRSF10, связанный с TNF лигандный рецептор 1B, индуцирующий апоптоз, DR6/TNFRSF1 и EDAR (рецептор эктодермальной дисплазии) образуют подгруппу суперсемейства TNFR, которая включает из консервативного внутриклеточного цитоплазматического домена с шестью альфа-спиральными складками, называемого «доменом смерти», который может индуцировать апоптоз. Помимо своей роли в регуляции клеточной гибели, связывание лиганда с этими рецепторами приводит к образованию мембранных комплексов, играющих роль в активации воспалительного пути NF-κB или передаче сигналов, опосредованных каспазой [7].

## Клинические особенности проявления TRAPS

Клиническая картина TRAPS неоднородна и, скорее всего, связана с генотипами, хотя отмечена различная распространенность заболевания. Обычно заболевание начинается в раннем детстве (около 4,3 лет). Однако о появлении TRAPS у взрослых (старше 30 лет) сообщалось примерно у 10% пациентов, в основном с более легкими вариантами [8–12].

Как правило, повторяющиеся лихорадочные эпизоды возникают каждые 4–6 недель и делятся от пяти дней до трех недель. Эти эпизоды могут быть спровоцированы эмоциональным и физическим стрессом, незначительными инфекциями, травмой, гормональными изменениями, усталостью, прививками, но в большинстве случаев провоцирующие факторы остаются неизвестными.

Наиболее распространенные клинические проявления включают лихорадку (96%), миалгии (69%), артрит (69%), эритематозную сыпь (60%), боль в животе (70%), острый конъюнктивит (37%), периорбитальный отек (28%), артрит (22%), лимфаденопатию (16%), гепато- или спленомегалию (4%), боль в груди (33%) и головную боль (13%) (рис. 1) [13]. Серозное воспаление, вторичное по отношению к воспалительным атакам TRAPS, может вызывать повторяющиеся эпизоды перикардита, перитонита, плеврита и воспаления яичек [14–16].

Кожные проявления могут присутствовать у 75% пациентов во время приступа. Они могут состоять из мигрирующей эритемы, которая распространяется центробежно, и отечных бляшек, в некоторых случаях крапивницы или сыпи, подобной рожистому воспалению. Биопсия кожи выявляет кожные моноцитарные и лимфоцитарные инфильтраты, и иммуногистохимически инфильтрат состоит из Т-клеток (CD3+, CD4+, CD8+) и моноцитов (CD68+), но отрицателен на В-клетки (CD79a- и CD20-), многоядерные макрофаги, гранулематозный или лейкоцитокластический васкулит [17, 18].



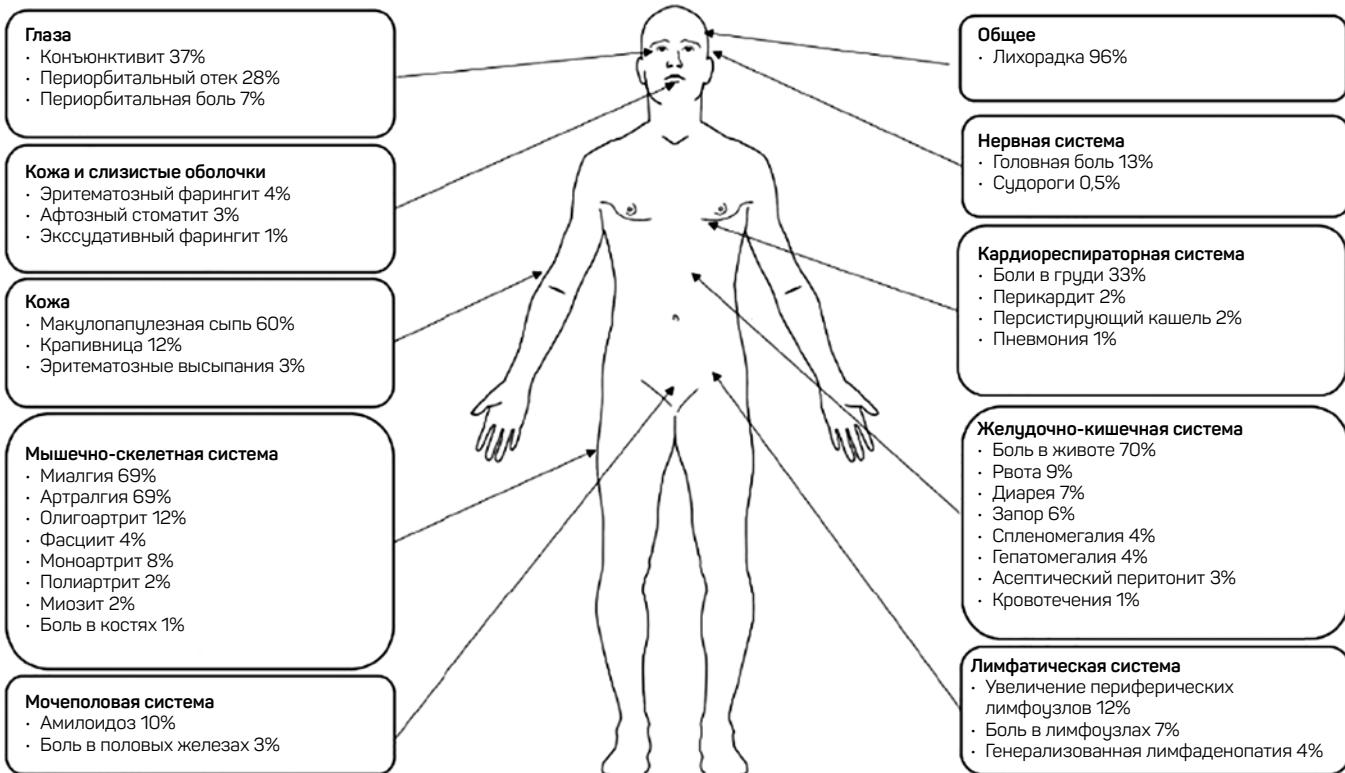


Рис. 1. Клинические проявления при TRAPS

Во время активной фазы заболевания симптомы почти всегда связаны с повышением уровня маркеров острой фазы: С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, САА, фибриногена, гаптоглобина и лейкоцитоза нейтрофильных клеток, тромбоцитоза и нормохромной анемии (вторичной по отношению к хроническому воспалению). Между приступами уровень маркеров острой фазы может быть повышен, но не в такой степени, как во время атак. Периодическая оценка функции почек и анализ мочи на предмет возникновения протеинурии могут быть полезными параметрами при оценке клинической активности и ответа на лечение [19].

Классификационные критерии Eurofever/PRINTO для TRAPS при наличии молекулярно-генетического исследования

Диагноз TRAPS устанавливается при наличии подтвержденного генотипа* TNFRSF1A и как минимум одного из критериев, перечисленных ниже:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Продолжительность приступов ≥ 7 дней</li> <li>• Миалгия</li> <li>• Мигрирующая сыпь</li> <li>• Периорбитальный отек</li> <li>• Наличие заболевания у родственников</li> </ul>
ИЛИ при отсутствии подтверждающего генотипа** TNFRSF1A и наличии как минимум двух критериев, перечисленных ниже:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Продолжительность приступов ≥ 7 дней</li> <li>• Миалгия</li> <li>• Мигрирующая сыпь</li> <li>• Периорбитальный отек</li> <li>• Наличие заболевания у родственников</li> </ul>

\* Патогенные или вероятно патогенные варианты (гетерозиготные при аутосомно-домinantном типе наследования болезни).

\*\* Варианты неопределенной клинической значимости (VUS).

Добропрочестственные или вероятно доброкачественные варианты исключаются.

Амилоидоз АА является наиболее тяжелымсложнением у нелеченых пациентов с TRAPS и связан с повышенной заболеваемостью и смертностью. Протеинурия и почечная недостаточность встречаются в 80–90% случаев при амилоидозе, в то время как отложения в щитовидной железе, миокарде, печени и селезенке наблюдаются реже. Пациенты с патогенными вариантами, влияющими на остатки цистеина, или носители варианта p.T79M (T50M) подвергаются более высокому риску развития амилоидоза, возможно вторичного по отношению к большей продолжительности вспышек, и более тяжелому воспалению. Показано, что высокие уровни САА указывают на отложение амилоида. Прогноз амилоидоза САА связан с активностью заболевания и требует эффективного контроля воспалительных атак [19]. TRAPS диагностируется на основании сочетания клинических симптомов и лабораторных результатов во время вспышек и подтверждается генетическим тестированием. Eurofever/PRINTO выделил классификационные критерии для диагностики TRAPS при наличии молекулярно-генетического исследования (таблица) [20].

### Лечение TRAPS

До выявления генетической этиологии TRAPS пациентов лечили множеством препаратов, включая колхицин, метотрексат, циклоспорин или талидомид, с минимальными преимуществами. Высокие дозы кор-

тикостероидов, как правило, эффективны для уменьшения воспаления; однако для контроля симптомов хронического TRAPS требуется длительное лечение и возрастающие дозы. Длительная терапия кортикостероидами не была эффективной в предотвращении развития амилоидоза или в снижении частоты или интенсивности воспалительных приступов [10].

Ингибитор IL-1 анакинра, рекомбинантный негликозилированный антагонист рецептора интерлейкина-1 человека (IL-1Ra), эффективен в контроле клинических проявлений при TRAPS, нормализации маркеров воспаления и в профилактике рецидива заболевания и осложнений [21, 22]. В нескольких исследованиях сообщалось о резком исчезновении симптомов TRAPS после приема анакинры даже при введении по требованию [23, 24].

Второй ингибитор IL-1 – канакинумаб, человеческое моноклональное антитело против IL-1 $\beta$ , одобренное Food and Drug Administration (FDA) для лечения TRAPS в 2013 г. Пациенты с TRAPS были успешно пролечены канакинумабом, что было продемонстрировано полными ремиссиями всех клинических симптомов и нормализацией их маркеров воспаления [25–27]. В исследовании с участием 20 пациентов с TRAPS доказана эффективность канакинумаба в клиническом исследовании II фазы в течение четырех месяцев с последующим пятимесячным периодом отмены и повторным введением канакинумаба при обострении заболевания для длительного лечения еще в течение 24 месяцев. Первичной конечной точкой были клиническая ремиссия на 15-й день и полная или частичная серологическая ремиссия. Большинство пациентов (95%) достигли первичной конечной точки, и после отмены канакинумаба у всех пациентов произошел рецидив со средним временем до возникновения 91,5 дней. После повторного введения канакинумаба у всех пациентов наблюдалась клиническая и серологическая ремиссия. Это подтверждает, что клинические преимущества достигаются при длительном лечении [28]. В 2016 г. опубликовано рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы: 46 пациентов с TRAPS наблюдались в течение 12-недельного периода скрининга, а затем в начале обострения были рандомизированы на группу лечения канакинумабом 150 мг каждые четыре недели в течение 16 недель и группу плацебо. Первичным результатом было прекращение индексной вспышки к 15-му дню и отсутствие последующих вспышек в течение недели. Доля ответчиков на конец 16-й недели составила 45% (10/22 пациента) в группе лечения и 8% (2/24 пациента) в группе плацебо. В период отмены, когда канакинумаб вводили с длительным интервалом дозирования (8 недель), у 53% пациентов сохранялось контролируемое заболевание [29]. Данные многочисленных клиничес-

ских исследований подтверждают эффективность и безопасность биологических препаратов в борьбе с симптомами TRAPS и долгосрочную пользу для этих пациентов. Побочные реакции незначительны и включают легкие инфекции, реакции в месте инъекции; в целом эти препараты хорошо переносятся пациентами. В совокупности биологические стратегии, которые блокируют специфические иммунные медиаторы, такие как TNF- $\alpha$  или IL-1 $\beta$ , эффективны в подавлении симптомов TRAPS, предотвращении реактивного амилоидоза и остановке прогрессирования до повреждения органов.

### Клинический пример

Пациент В., 39 лет, русский, обратился на прием к аллергологу-иммунологу в Тамбовскую областную клиническую больницу (ТОКБ) им. В.Д. Бабенко с жалобами на рецидивирующие высыпания без зуда, повышение температуры тела до 38–40 °C, отечность лица и воспаление глаз.

Анамнез заболевания: в детском возрасте болел редко, эпизоды острых респираторных заболеваний (ОРЗ) протекали легко. С 2010 г. появились периодические подъемы температуры до 38–39 °C, с выраженным ознобами, до 6–8 раз в год, каждый эпизод продолжительностью 5–14 дней. Пациент думал, что это проявления ОРЗ, лечился симптоматически. Периодически на фоне подъема температуры отмечал отечность периорбитальной области, гиперемию конъюнктив, ломоту в теле, высыпания на теле (рис. 2, 3), которые проходили самостоятельно бесследно после снижения температуры тела. При физической нагрузке отмечал покраснение и отек коленных суставов.

В 2018 г. – перелом полулунной кости правой кисти. В течение трех дней после перелома развивались выраженный отек мягких тканей кисти, гиперемия, высыпания в области отека, выраженный зуд, повышение температуры тела. В 2020 г. дочери пациента диагностирован TRAPS. Пациенту также проведено молекулярно-генетическое обследование. Обнаружена мутация в гене TNFRSF1A, версия генома GRCh38p3: в экзоне 2 обнаружена замена одного нуклеотида в гетерозиготном состоянии c.173P>T, приводящая к замене аминокислоты p.C58F. Пациент продолжал наблю器аться и лечиться у терапевта по месту жительства. В 2022 г. обратился к ревматологу, выставлен диагноз: «Синдром общей воспалительной реакции. Системный васкулит? Системная красная волчанка?». Дообследование не проводилось. В октябре 2022 г. самостоятельно обратился к аллергологу-иммунологу в ТОКБ им. В.Д. Бабенко. Объективно при осмотре: состояние удовлетворительное, температура нормальная, периферические лимфатические узлы не увеличены, отечность лица, гиперемия век глаз. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 72 удара в минуту.





Рис. 2. Кольцевидная сыпь у пациента при TRAPS (личные наблюдения Е.Ю. Трушиной)



Рис. 3. Эритипелоидная сыпь у пациента при TRAPS (личные наблюдения Е.Ю. Трушиной)

В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. На основании жалоб, анамнеза и молекулярно-генетического обследования выставлен диагноз: «TNFr-ассоциированный периодический синдром (TRAPS). Хронический гломерулонефрит, гематурического типа. Хроническая болезнь почек С2А1. Амилоидоз?». Продано дообследование. Общий анализ крови: гемогло-

бин – 171 г/л, эритроциты –  $6,10 \times 10^9$ /л, гематокрит – 51,2%, тромбоциты –  $331 \times 10^9$ /л, лейкоциты –  $11,1 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – 65,9%, эозинофилы – 2,4%, лимфоциты – 24,4%, моноциты – 6,8%, нейтрофилы (абс.) –  $7,3 \times 10^9$ /л, эозинофилы (абс.) –  $0,27 \times 10^9$ /л, базофилы (абс.) –  $0,06 \times 10^9$ /л, лимфоциты (абс.) –  $2,71 \times 10^9$ /л, моноциты (абс.) –  $0,75 \times 10^9$ /л. СОЭ – 12 мм/ч. Общий анализ мочи: желтая, прозрачная, плотность – 1,021, реакция – 5,5, белок – 0,1 г/л, глюкоза – нет, кетоновые тела +, билирубин – нет. Биохимический анализ крови: общий белок – 81 г/л, мочевина – 8,0, креатинин – 110 ммоль/л, мочевая кислота – 468 ммоль/л, холестерин – 8,5 ммоль/л, аланинаминотрансфераза – 16 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза – 15 ЕД/л, билирубин общий – 21,1 ммоль/л, глюкоза – 5,4 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 93 ЕД/л, альбумин – 45 г/л, калий – 4,4 ммоль/л, железо – 16 ммоль/л, ферритин – 108 нг/мл, СРБ – 18,03 мг/л. Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты – 1,0, эритроциты – 40,0, цилиндры не обнаружены. Иммуноглобулины: IgA – 3,6 г/л, IgG – 22,9 г/л, IgM – 0,83 г/л. Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы: эхо-признаки коллоидных кист щитовидной железы. УЗИ органов брюшной полости и почек: эхографические признаки небольшого увеличения печени, диффузных изменений поджелудочной железы. УЗИ мочевого пузыря и простаты: без патологии. Внутривенная урография: R-позитивных конкрементов не выявлено. Выделительная функция почек и отток мочи не нарушены. Колоноскопия: поверхственный сигмоидит. Видеоэзофагогастродуоденоскопия: атрофический гастрит. Биопсия на амилоидоз (2 кус.). Гистологическое исследование биопсийного материала из двенадцатиперстной кишки: амилоид не обнаружен. Заключение нефролога: хронический гломерулонефрит гематурического типа; хроническая болезнь почек С2А1. Артериальная гипертензия 2-й стадии, риск 3. Гиперурикемия. Решается вопрос о долгосрочной терапии ингибитором IL-1 (канакинумаб).

### Выводы

TRAPS является одним из моногенных аутовоспалительных заболеваний, от которого страдают пациенты во всем мире. Для врачей важно распознавать клинические особенности пациентов с TRAPS. Возникшие в детстве длительные рецидивирующие лихорадки с сильной болью в животе, миалгии/артралгии, сыпью и положительным семейным анамнезом указывают на наличие TRAPS, и всех пациентов с подозрением на наличие TRAPS следует обследовать с помощью генетического тестирования на варианты зародышевой линии TNFRSF1A. Пациенты с TRAPS со структурными вариантами и высоким CRPS должны лечиться биологическими препаратами (блокаторы IL-1) и регулярно проходить обследование на протеинурию. Необходимо также проводить обучающие циклы по аутовоспа-

тельным заболеваниям для врачей различного звена, что повысит информированность о моногенных аутовоспалительных заболеваниях.

## Литература

1. McDermott M.F., Aksentijevich I., Galon J. et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.* 1999; 97: 133–144.
2. Beck D.B., Aksentijevich I. Biochemistry of autoinflammatory diseases: catalyzing monogenic disease. *Front. Immunol.* 2019; 10: 101.
3. Savic S., Caseley E.A., McDermott M.F. Moving towards a systems-based classification of innate-immune-mediated diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020; 16: 222–237.
4. Manthiram K., Zhou Q., Aksentijevich I., Kastner D.L. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat. Immunol.* 2017; 18: 832–842.
5. Williamson L.M., Hull D., Mehta R. et al. Familial Hibernian fever. *Q. J. Med.* 1982; 51: 469–480.
6. Aksentijevich I., Galon J., Soares M. et al. The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69: 301–314.
7. Croft M., Siegel R.M. Beyond TNF: TNF superfamily cytokines as targets for the treatment of rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017; 13: 217–233.
8. Aganna E., Hammond L., Hawkins P.N. et al. Heterogeneity among patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome phenotypes. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 2632–2644.
9. Hull K.M., Drewe E., Aksentijevich I. et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine.* 2002; 81: 349–368.
10. Lachmann H.J. Periodic fever syndromes. *Best Pr. Res. Clin. Rheumatol.* 2017; 31: 596–609.
11. Pettersson T., Kantonen J., Matikainen S., Repo H. Setting up TRAPS. *Ann. Med.* 2012; 44: 109–118.
12. Rezaei N. TNF-receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an autosomal dominant multisystem disorder. *Clin. Rheumatol.* 2006; 25: 773–777.
13. Cudrici C., Deuticke N., Aksentijevich I. Revisiting TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): current perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (9): 3263.
14. Cantarini L., Lucherini O.M., Cimaz R. et al. Idiopathic recurrent pericarditis refractory to colchicine treatment can reveal tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Int. J. Immunopathol. Pharm.* 2009; 22: 1051–1058.
15. Cantarini L., Lucherini O.M., Vitale A. et al. Expanding spectrum of TNFRSF1A gene mutations among patients with idiopathic recurrent acute pericarditis. *Intern. Med. J.* 2013; 43: 725–727.
16. Rigante D., Cantarini L., Imazio M. Autoinflammatory diseases and cardiovascular manifestations. *Ann. Med.* 2011; 43: 341–346.
17. Schmaltz R., Vogt T., Reichrath J. Skin manifestations in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). *Dermatoendocrinol.* 2010; 2: 26–29.
18. Toro J.R., Aksentijevich I., Hull K. et al. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch. Derm.* 2000; 136: 1487–1494.
19. Rigante D., Capoluongo E. The plodding diagnosis of monogenic autoinflammatory diseases in childhood: from the clinical scenery to laboratory investigation. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011; 49: 783–791.
20. Gattorno M., Hofer M., Federici S. et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78: 1025–1032.
21. Gattorno M., Pelagatti M.A., Meini A. et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 1516–1520.
22. Gentiletti S., Rigante D., Vitale A. et al. Efficacy and safety of anakinra in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) complicated by severe renal failure: a report after long-term follow-up and review of the literature. *Clin. Rheumatol.* 2017; 36: 1687–1690.
23. Obici L., Meini A., Cattalini M. et al. Favourable and sustained response to anakinra in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with or without AA amyloidosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: 1511–1512.
24. Grimwood C., Despert V., Jeru I., Hentgen V. On-demand treatment with anakinra: a treatment option for selected TRAPS patients. *Rheumatology.* 2015; 54: 1749–1751.
25. La Torre F., Muratore M., Vitale A. et al. Canakinumab efficacy and long-term tocilizumab administration in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). *Rheumatol. Int.* 2015; 35: 1943–1947.
26. Brizi M.G., Galeazzi M., Lucherini O.M. et al. Successful treatment of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with canakinumab. *Ann. Intern. Med.* 2012; 156: 907–908.
27. Lopalco G., Rigante D., Vitale A. et al. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome managed with the couple canakinumab-alendronate. *Clin. Rheumatol.* 2015; 34: 807–809.
28. Gattorno M., Obici L., Cattalini M. et al. Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76: 173–178.
29. De Benedetti F., Gattorno M., Anton J. et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 1908–1919.



# ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА БАЗЫ ДАННЫХ)

Д.А. Волкова<sup>1</sup>, О.В. Скороходкина<sup>1</sup>, А.В. Лунцов<sup>2</sup>, Г.Р. Бикчантаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> Республиканская клиническая больница Республики Татарстан

## Адрес для переписки:

Волкова Дарья Александровна, volkdash190296@gmail.com

## Ключевые слова:

аллергический ринит, диагностика, фармакотерапия, аллерген-специфическая иммунотерапия, реальная клиническая практика

## Для цитирования:

Волкова Д.А., Скороходкина О.В., Лунцов А.В., Бикчантаева Г.Р. Диагностика и лечение пациентов с аллергическим ринитом в реальной клинической практике (на основе анализа базы данных).

Практическая аллергология. 2023; 2: 68–74.  
DOI 10.46393/27129667\_2023\_2\_68

## Резюме

Несомненным достижением в решении глобальной проблемы аллергического ринита является наличие большой базы фундаментальных и клинических исследований, актуализация их в виде текущих международных согласительных документов и отечественных клинических рекомендаций. Тем не менее анализ наблюдений реальной клинической практики позволяет получать дополнительную информацию о степени внедрения современных достижений, путях оптимизации диагностического и лечебного процесса. В нашем исследовании представлены результаты анализа базы данных 251 пациента с аллергическим ринитом, созданной по наблюдениям в реальной клинической практике. Проведен детализированный анализ диагностического процесса и лечебных мероприятий. Получены данные о распределении пациентов по степени тяжести заболевания, особенностях диагностики, в том числе применения валидизированной визуальной аналоговой шкалы, спектре сенсибилизации, коморбидных состояниях. В свою очередь, особенности назначения фармакотерапии и применения аллерген-специфической иммунотерапии проанализированы на предмет их соответствия степени тяжести и ступенчатому подходу к лечению согласно клиническим рекомендациям.

# DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS IN REAL CLINICAL PRACTICE (BASED ON DATABASE ANALYSIS)

D.A. Volkova<sup>1</sup>, O.V. Skorokhodkina<sup>1</sup>, A.V. Luntsov<sup>2</sup>, G.R. Bikchantayeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University

<sup>2</sup> Republican Clinical Hospital of the Republic of Tatarstan

## For correspondence:

Daria A. Volkova, volkdash190296@gmail.com

## Key words:

allergic rhinitis, diagnosis, pharmacotherapy, allergen-specific immunotherapy, real clinical practice

## For citation:

Volkova D.A., Skorokhodkina O.V., Luntsov A.V., Bikchantayeva G.R. Diagnosis and treatment of patients with allergic rhinitis in real clinical practice (based on database analysis). Practical Allergology. 2023; 2: 68–74.  
DOI 10.46393/27129667\_2023\_2\_68

## Summary

The presence of a large base of fundamental and clinical research, their updating in the form of current international consensus documents and national clinical recommendations is an undoubted achievement in solving the global problem of allergic rhinitis. However, analysis of observations from real clinical practice allows us to obtain additional information about the degree of implementation of modern advances and ways to optimize the diagnostic and treatment process. Our study presents the results of an analysis of a database of 251 patients with allergic rhinitis, created on observations in real clinical practice. A detailed analysis of the diagnostic process and treatment measures was carried out. The distribution of patients according to the severity of the disease, diagnostic features, including the use of a validated VAS scale, the spectrum of sensitization, and comorbid conditions were obtained. In turn, the features of the prescription of pharmacotherapy and the use of AIT were analyzed for their compliance with the degree of severity and a stepwise approach to treatment according to clinical recommendations.

**A**ллергический ринит (АР) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний [1, 2], этиология и патогенез которого в настоящее время хорошо изучены [2, 3]. Достигнутые успехи в понимании IgE-зависимого механизма формирования хронического воспаления при развитии АР позволили разработать современные подходы к терапии заболевания, которые предполагают возможность использования препаратов различных фармакологических групп (блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов, топических глюкокортикоидов (ГКС), антилейкотриеновых препаратов (АЛП)), а также применение омализумаба и аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). Благодаря влиянию на различные этапы патогенеза заболевания представленные методы лечения позволяют достичь высокого клинического эффекта у большинства пациентов с АР [4].

В настоящее время на основе данных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований убедительно показана роль и определено место отдельных классов фармакотерапевтических препаратов в ступенчатом подходе к лечению АР [5, 6]. Тем не менее, несмотря на существующие достижения в ведении пациентов с АР, анализ данных реальной клинической практики, а также недавно проведенные эпидемиологические исследования свидетельствуют об актуальности ряда нерешенных вопросов. Так, высокая распространенность АР в популяциях продолжает ассоциироваться с гиподиагностикой заболевания [7]. При этом проблема поздней диагностики АР рассматривается в нескольких аспектах: часто имеет место отсроченное обращение пациентов за медицинской помощью, несмотря на существующие длительные симптомы заболевания, особенно при его интерmittирующем течении. Кроме того, на исходы АР может оказывать влияние и недооценка степени тяжести проявлений заболевания в первую очередь врачами первичного звена, а также (в меньшей степени) врачами узких специальностей – оториноларингологами, аллергологами-иммунологами. Неадекватная оценка состояния пациента приводит к выбору неоптимальной тактики лечения и невозможности достижения контроля заболевания [8], что связано

с доказанным негативным влиянием на качество жизни пациентов. Проведенные многочисленные исследования в этой области показывают, что симптомы АР значимо влияют на различные сферы жизнедеятельности пациентов: работоспособность, возможность эффективного обучения и др., что в совокупности ассоциируется с высокими фармакоэкономическими расходами и, соответственно, косвенными потерями на государственном уровне [8, 9]. В связи с этим особую актуальность приобретают данные по анализу эффективности различных стратегий патогенетической терапии АР, включая дифференцированный подход к назначению разных классов фармакологических препаратов и АСИТ.

Несмотря на убедительные результаты исследований, доказывающих важность раннего назначения АСИТ в стратегии лечения АР, ее очевидные преимущества по сравнению с использованием медикаментозной терапии, этот метод далеко не всегда успешно применяется в условиях реальной клинической практики [10]. Кроме того, при определении комплексной терапии АР нередко недооценивается наличие сопутствующих заболеваний, хотя известно, что АР в значительном числе случаев имеет взаимосвязь с широким спектром коморбидной патологии (аллергический конъюнктивит, бронхиальная астма, другая лор-патология) [11]. В связи с этим актуален анализ диагностических и лечебных подходов в ведении пациентов с АР, существующих в реальной клинической практике. Следует отметить, что в настоящее время одним из активно используемых инструментов объективной оценки значимости отдельных диагностических и/или терапевтических параметров у пациентов с различной патологией является изучение баз данных. Известны результаты анализа больших баз данных систем здравоохранения в странах Европейского союза, других государств, которые позволяют оценить эффективность современных подходов в решении проблем, касающихся АР [9, 12]. Получение дополнительных результатов анализа данных реальной клинической практики отечественного здравоохранения также позволит определить пути оптимизации диагностики и лечения АР.

Цель – на основе изучения «Базы данных показателей клинической и специфической диагностики



аллергического ринита с характеристикой вариантов проводимой терапии» [13] проанализировать диагностические подходы, а также терапевтические мероприятия у пациентов с АР в реальной клинической практике.

## Материал и методы

Проведен анализ медицинской документации 251 пациента в возрасте от 18 до 72 лет (32 [23; 44]), наблюдавшихся в республиканском центре клинической иммунологии ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» в 2022 г. с диагнозом АР (J30.1, J30.3), из них 136 женщин и 115 мужчин.

Диагноз заболевания устанавливается в соответствии со стандартом диагностики АР, который включал общеклинические методы обследования: анализ данных анамнеза, объективный осмотр, оценку данных лабораторных методов исследования (общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, риноцитограмма), а также инструментальных методов (передняя риноскопия при осмотре оториноларингологом, по показаниям эндоскопическое исследование полости носа; пациентам, у которых АР сочетался с симптомами бронхиальной астмы, – оценка функции внешнего дыхания с использованием теста с  $\beta_2$ -адреномиметиком). Одновременно с общеклиническим обследованием всем пациентам проведено специфическое аллергологическое обследование, включавшее постановку скарификационных кожных проб (КСП) с неинфекционными аллергенами, а также исследование уровня общего иммуноглобулина Е (IgE) и специфических IgE (sIgE) методом иммуноферментного анализа. Кроме того, дополнительно на первичном приеме пациентам с установленным диагнозом АР осуществлялись оценка влияния симптомов АР на общее самочувствие с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), которая, как известно, представляет собой градуированную шкалу от 0 до 10 см. Таким образом, пациент оценивал степень выраженности симптомов АР: заложенности носа, чихания, ринореи, зуда в полости носа – от 0 до 10 баллов, где 0 – отсутствие жалоб и симптомов, а 10 – максимально выраженные проявления АР. Согласно актуальным клиническим рекомендациям, ВАШ может быть использована для оценки выраженности симптомов не только для контроля эффективности лечения АР, но и на старте терапии заболевания [1].

После установления диагноза АР всем пациентам была назначена патогенетическая медикаментозная терапия. В последующем 49 пациентов получали АСИТ.

Таким образом, нами была сформирована и зарегистрирована «База данных показателей клинической и специфической диагностики аллергического ринита с характеристикой вариантов проводимой терапии» (свидетельство № 2023620660 от 21.02.2023).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного пакета Statistica 12.0. Описательный анализ включал расчет медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]). Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по U-критерию Манна–Уитни. Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05.

## Результаты

Анализ полученных результатов показал, что дебют АР в детском возрасте (до 18 лет) произошел у 100 (39,8%) пациентов и соответствовал 12 [10; 16] годам. При этом длительность периода от дебюта заболевания до постановки диагноза АР в среднем составляла 7 [3; 12] лет. У подавляющего числа пациентов, обратившихся к аллергологу, – 210 (83,6%) – наблюдалось персистирующее течение АР, и только в 41 (16,4%) случае была диагностирована интермиттирующая форма заболевания. При этом более чем у половины наблюдаемых пациентов – 135 (53,7%) – АР имел среднетяжелое течение, а у 116 (46,2%) пациентов выявлено легкое течение заболевания. По частоте встречаемости отдельных симптомов АР обнаружено, что практически все пациенты на момент осмотра указывали на наличие заложенности носа (250 (99,6%)) и ринореи (239 (95,6%)), которые сопровождались приступообразным чиханием у 207 (82,8%) пациентов и зудом в полости носа у 162 (64,8%) (табл. 1). При этом ожидаемым оказался результат ВАШ исходно у пациентов с персистирующим АР среднетяжелого течения, зафиксированный при первичном осмотре, который был достоверно выше указанного параметра, полученного у пациентов, имеющих легкое течение заболевания (6, 6 [6; 7] и 5 [4; 5] соответственно,  $p = 0,0001$ ). В то же время при анализе

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с аллергическим ринитом ( $n = 251$ )

Показатели	Значение
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	32 [23; 44]
Возраст дебюта АР, лет, Me [Q1; Q3]	23 [14; 33]
Период времени от дебюта до постановки диагноза, лет, Me [Q1; Q3]	7 [3; 12]
Пол, абсолютные (%):	
· женщины	136 (54,2)
· мужчины	115 (45,8)
Течение АР, абсолютные (%):	
· интермиттирующее	41 (16,4)
· персистирующее	210 (83,6)
Степень тяжести АР, абсолютные (%):	
· легкая	116 (46,2)
· средняя	135 (53,8)
Частота встречаемости симптомов АР, абсолютные (%):	
· заложенность носа	250 (99,6)
· ринорея	239 (95,6)
· чихание	207 (82,8)
· зуд в полости носа	162 (64,8)
Сопутствующая патология, абсолютные (%):	
· аллергический конъюнктивит	111 (44,2)
· атопическая бронхиальная астма	31 (12,3)
· атопический дерматит	17 (6,7)
Отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям, абсолютные (%)	122 (48,6)
Другие сопутствующие заболевания, абсолютные (%):	
· хронический полипозный риносинусит	5 (1,9)
· инфекционный ринит	3 (1,2)
· медикаментозный ринит	4 (1,6)

субъективной оценки симптомов АР по ВАШ у пациентов с интермиттирующей формой заболевания достоверной разницы указанного параметра у пациентов с легким и среднетяжелым течением ринита не выявлено. Показатели ВАШ не превышали 3 [3; 3] и 3 [3; 4] баллов соответственно ( $p = 0,26$ ). Кроме того, при анализе показателей ВАШ у пациентов с персистирующим и интермиттирующим АР, имеющим одинаковую степень тяжести течения заболевания, установленную согласно актуальной классификации АР [1], обнаружены некоторые несоответствия. Так, при персистирующем АР легкой степени тяжести средний балл ВАШ – 5 [4; 5] – был достоверно выше в сравнении с пациентами, имеющими интермиттирующее течение заболевания той же степени тяжести, – 3 [3; 3] балла ( $p = 0,000031$ ). Аналогичные данные получены при сравнении степени выраженности симптомов АР по ВАШ интермиттирующего и персистирующего АР средней степени тяжести (3 [3; 4]; 5 [4; 5] соответственно,  $p = 0,000001$ ) (табл. 2).

Следует отметить, что у значительного числа наблюдавшихся пациентов АР сочеталась с другими аллергическими заболеваниями. Так, у 111 (44,2%) пациентов аллергическому риниту сопутствовал аллергический конъюнктивит, а у 17 (6,7%) пациентов наблюдались симптомы атопического дерматита. Важно отметить, что у 31 (12,3%) АР сопутствовала бронхиальная астма. При этом по данным анамнеза практически у половины пациентов с АР (122 (48,6%)) выявлена отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям. Существенно реже встречались другие сопутствующие заболевания. Так, 5 (1,9%) пациентов страдали хроническим полипозным риносинуситом, у 3 (1,2%) диагностирован ринит инфекционного происхождения, а у 4 (1,6%) отмечался сопутствующий медикаментозный ринит (см. табл. 1).

Согласно современным клиническим рекомендациям, всем пациентам с АР в рамках общеклинического обследования с целью верификации диагноза необходимо проведение общего анализа крови и риноцитограммы [1]. В нашем исследовании общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы был проведен только 158 (62,9%) пациентам. При этом эозинофилия, достигающая 7% [6; 9,8], была выявлена в 28 (17,7%) случаях. Кроме того, обращает на себя внимание, что риноцитограмма была проведена лишь 6 (2,4%) пациентам.

Важным этапом диагностического алгоритма АР является фиксация объективных признаков заболевания, а также возможных анатомических особенностей полости носа при проведении визуального осмотра врачом-оториноларингологом. В нашем исследовании консультацию оториноларинголога получили только 60 (23,9%) пациентов. В ходе проведения передней риноскопии выявлено, что практически все пациенты (56 (93,3%)) имели слизистое отделяемое из полости носа, у 52 (86,7%) пациентов определялась отечность слизистых средних и нижних носовых раковин, а у 23 (38,3%)

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика оценок по ВАШ с учетом течения и степени тяжести АР

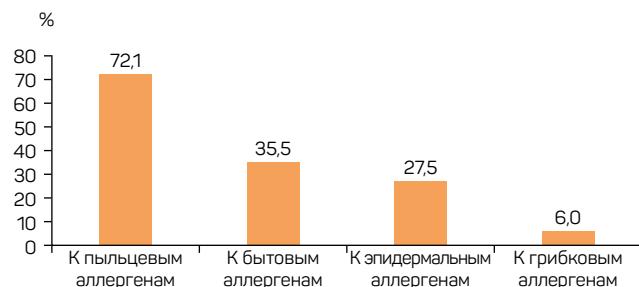
Интермиттирующее течение АР (n = 41)	ВАШ, Me [Q1; Q3]	Персистирующее течение АР (n = 220)	ВАШ, Me [Q1; Q3]	p
Легкой степени тяжести	3 [3; 3]	Легкой степени тяжести	5 [4; 5]	0,000031
Средней степени тяжести	3 [3; 4]	Средней степени тяжести	6 [6; 7]	0,000001
p	0,26		0,0001	

\*  $p < 0,05$ .

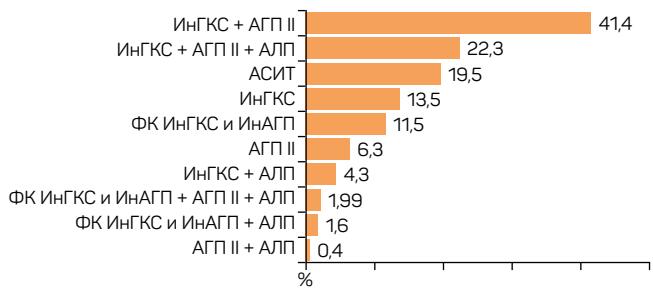
Примечание. Статистическая значимость рассчитана с использованием теста Манна – Уитни.

имелась гипертрофия слизистой в указанных отделах. В половине случаев (34 (56,6%)) выявлено искривление носовой перегородки – у 18 (52,9%) пациентов вправо, у 11 (32,3%) – влево, а у 5 (14,7%) – двустороннее смещение носовой перегородки. Кроме того, у 3 (5%) пациентов определялась деформация наружного носа. В последующем вследствие наличия указанных изменений по данным передней риноскопии 23 (38,3%) пациентам проведено эндоскопическое исследование полости носа, по данным которого выявлено, что у 17 (73,9%) пациентов наряду с искривлением носовой перегородки определялся гребень, а у 5 (21,7%) присутствовало сочетание гребня и шипа носовой перегородки. Кроме того, у 1 (4,3%) пациента диагностировано полипозное разрастание слизистой в полости носа. Таким образом, дополнительное эндоскопическое исследование полости носа позволило детализировать имеющиеся у пациентов структурные отклонения, что принципиально важно для выбора дальнейшей тактики лечения.

Аллергологическое обследование показало, что у значительной части пациентов с АР – 181 (72,1%) – имелась сенсибилизация к пыльцевым аллергенам, из них более чем у половины – 142 (56,6%) – выявлена сенсибилизация к аллергенам пыльцы деревьев. Сенсибилизация к аллергенам луговых и сорных трав наблюдалась также в значительном числе случаев (87 (34,7%) и 94 (37,5%) соответственно). При этом сенсибилизация к бытовым и эпидермальным аллергенам наблюдалась несколько реже и отмечалась у 89 (35,5%) и 69 (27,5%) пациентов соответственно. У небольшого количества пациентов (15 (6%)) отмечена сенсибилизация к аллергенам плесневых грибов (рис. 1).



**Рис. 1.** Структура сенсибилизации к основным группам аллергенов у пациентов с аллергическим ринитом



**Рис. 2.** Терапевтические подходы к лечению у пациентов с аллергическим ринитом в реальной клинической практике

Кроме того, известно, что специфическое аллергологическое обследование предполагает наряду с постановкой тестов *in vivo* использование тестов *in vitro*, в том числе определение sIgE. Согласно актуальным рекомендательным документам, указанный метод должен быть использован в первую очередь при наличии противопоказаний к проведению кожного тестирования или при расхождении данных анамнеза с результатами КСП [1]. В нашем исследовании также наблюдались подобные клинические ситуации, в связи с которыми исследование sIgE было назначено 35 (14%) пациентам с целью выявления сенсибилизации к аллергенам пыльцы деревьев, 15 (6%) больным – к аллергенам луговых трав и 23 (9,2%) пациентам – к аллергенам сорных трав.

Кроме того, обязательным являлось исследование sIgE у пациентов с подозрением на наличие сенсибилизации к группе бытовых аллергенов и/или аллергенам животных ввиду объективных причин, связанных с отсутствием на территории России с 2021 г. диагностических аллергенов указанных групп для постановки кожных проб. В результате определение соответствующих sIgE позволило подтвердить сенсибилизацию к аллергенам клещей домашней пыли у 89 (35,5%) пациентов, у 58 (23,1%) пациентов была выявлена сенсибилизация к эпителию кошки, а у 15 (6%) – к эпителию собаки. Важно отметить, что полисенсибилизация наблюдалась у подавляющего числа пациентов – 197 (78,4%), из которых явления полиаллергии отмечались у 166 (85%) пациентов. Моносенсибилизация зарегистрирована только в 54 (22%) случаях.

Исследование уровня общего IgE проведено 133 (53%) пациентам. Повышенный уровень выявлен у 99 (74,4%) человек и составил 321,8 [208; 500] МЕ/мл.

Установленный диагноз АР предполагал назначение одного из вариантов патогенетической терапии. Подавляющая часть пациентов – 104 (41,4%) – независимо от степени тяжести заболевания в качестве стартовой терапии получали интраназальные глюкокортикоиды (ИнГКС) в сочетании с антигистаминными препаратами II поколения (АГП II) *per os*. Монотерапию ИнГКС получали 34 (13,5%) пациента, а 16 (6,3%) пациентам были назначены исключительно АГП II *per os*. При этом ожидали, что пациентам, имеющим среднетяжелое тече-

ние АР, наиболее часто назначалась комбинация ИнГКС и АГП II – 57 (42,2%) случаев. В то же время обращает внимание, что указанный вариант терапии назначался в значительном числе случаев пациентам и с легким течением заболевания (47 (40,5%)), хотя легкое течение АР предполагает возможность назначения одного из препаратов, регламентированных ступенями терапии I-II. В нашем исследовании объем терапии, соответствующий ступени II, назначали как пациентам с легким течением заболевания (19 (16%)), так и со среднетяжелым АР (15 (11,1%)). В свою очередь, терапию, регламентированную ступенью I, получали пациенты преимущественно с легким течением АР – 11 (9,5%). В последующем 77 (30,7%) пациентам независимо от степени тяжести АР дополнительно был назначен АЛП, из которых у 73 пациентов добавление АЛП было связано с отсутствием контроля АР на фоне назначенной терапии исходно, а у четверых – с наличием сопутствующей бронхиальной астмы.

Фиксированная комбинация (ФК) ИнГКС и интраназального антигистаминного препарата (ИнАГП) была назначена 29 (11,5%) пациентам, преимущественно со средней степенью тяжести заболевания. Из них четверо пациентов ввиду невозможности достижения контроля заболевания на указанной комбинации препаратов дополнительно применяли АЛП, а пятеро – ФК АГП II и АЛП, называемую *per os*.

Важно отметить, что АСИТ, несмотря на известные преимущества метода, была назначена только 49 (19,5%) пациентам, из которых абсолютное большинство (43 (87,7%)) получали ее сублингвальный вариант (рис. 2).

### Обсуждение

Анализ параметров созданной базы данных показывает, что подавляющее большинство пациентов, обращающихся к аллергологу-иммунологу, имеют персистирующий АР среднетяжелого или тяжелого течения. В свою очередь, пациенты с интермиттирующим течением заболевания составляли только 16,4% ( $n = 41$ ). Очевидно, непостоянное наличие симптомов АР являлось одной из причин несвоевременного обращения пациентов за медицинской помощью и, как следствие, позднего установления диагноза. В нашем исследовании период от дебюта АР до установления диагноза составил 7 [3; 12] лет, что в целом согласуется с данными других авторов. Так, согласно ранее опубликованным данным эпидемиологических исследований, до трети всех пациентов с АР имеют историю легких эпизодических симптомов. При этом 24% пациентов отмечали исключительно сезонные проявления заболевания и только 10% больных сообщали о постоянных круглогодичных симптомах АР [5]. В связи с этим становится очевидным, что в реальной клинической практике врачам различных специальностей, и в первую очередь врачам первичного звена, необходимо активно осуществлять скрининг

на наличие проявлений АР даже в случае отсутствия жалоб со стороны пациента. Это может повысить эффективность диагностики заболевания, предотвратить развитие более тяжелых форм и осложнений АР, позволит своевременно назначить медикаментозное лечение и инициировать проведение АСИТ.

Установленный диагноз АР с определением формы и степени тяжести заболевания предполагает выбор адекватной тактики лечения согласно ступенчатому подходу к терапии заболевания. Эта позиция закреплена в международном гайдлайне ARIA последней редакции, а также в отечественных клинических рекомендациях [1, 3]. При этом особенно важным этапом для первичного определения объема назначаемой противовоспалительной терапии является объективизация степени тяжести заболевания. Следует отметить, что в современных согласительных документах сформулированы основные критерии, характеризующие степень тяжести АР, а кроме того, для оценки указанного параметра допускается использование ВАШ. В то же время известно, что ВАШ является инструментом субъективной оценки симптомов самим пациентом и ее результаты могут не совпадать с оценкой симптомов АР врачом-аллергологом. Так, в исследовании Н.М. Ненашевой и соавт. [14], включающем анализ данных 328 пациентов, 52% респондентов имели легкую форму АР, симптомы АР у этих пациентов не нарушали дневную активность и сон. В то же время при использовании ВАШ с целью оценки состояния этих же пациентов у абсолютного большинства респондентов ее значения превышали 5 баллов, что соответствует средней или даже тяжелой форме заболевания. Следует отметить, что особенно низкая чувствительность ВАШ отмечалась при характеристике степени тяжести АР у пациентов с интермиттирующей формой заболевания [15]. В нашем исследовании также у пациентов с интермиттирующим течением АР при анализе субъективной оценки симптомов с использованием ВАШ не установлено достоверной разницы указанного параметра при легком и среднетяжелом течении ринита. Показатели ВАШ не превышали 3 [3; 3] и 3 [3; 4] баллов соответственно ( $p = 0,26$ ). Кроме того, обнаруженные нами несоответствия показателей ВАШ у пациентов с персистирующими и интермиттирующими АР, имеющими одинаковую степень тяжести течения заболевания, установленную согласно актуальной классификации АР, свидетельствуют о том, что субъективно пациенты с АР, имеющие персистирующую форму заболевания, оценивали свое состояние как более тяжелое. Так, более высокие баллы ВАШ при легком течении АР были характерны для персистирующих форм, что неизбежно влечет за собой превышение объема необходимой базисной терапии для этих пациентов. Полученные нами данные показывают, что 47 (40,5%) пациентам с легким течением АР в качестве стартовой терапии была назначена комбинация ИнГКС и АГП II системного действия,

что соответствует III ступени терапии АР. Хотя согласно клиническим рекомендациям известно, что при легком течении заболевания может быть эффективна и монотерапия как топическими ГКС, так и Н1-блокаторами [1]. В анализируемой базе данных монотерапия ИнГКС была использована только у 13,5% больных, еще реже (в 11,5% случаев) использовалась ФК ИнГКС и ИнАГП, несмотря на то, что ФК ИнГКС и ИнАГП являются наиболее эффективным методом быстрого достижения устойчивого контроля над всеми симптомами АР [16, 17].

На выбор варианта патогенетической терапии АР могут оказывать влияние и объективные данные, полученные при обследовании у оториноларинголога. Важно отметить, что консультация лор-врача, а также проведение риноцитограммы декларируются отечественными клиническими рекомендациями как важное и обязательное диагностическое мероприятие [1, 18]. Однако в нашем исследовании в реальной клинической практике только 60 (23,9%) пациентам была назначена консультация оториноларинголога. Важно отметить, что дальнейшее детальное обследование у лор-врача с проведением дополнительных инструментальных методов позволило диагностировать анатомические особенности полости носа у значительной части пациентов, что в последующем повлияло на выбор дальнейшей тактики лечения этих пациентов. Кроме того, консультация оториноларинголога может быть эффективна и в своевременном выявлении других коморбидных состояний. В свою очередь, исследование риноцитограммы, результаты которой важны в дифференциальной диагностике различных форм ринита, проведено только 2,4% пациентов.

Несомненно, важным этапом диагностики АР является проведение аллергологического обследования. Программа аллергологического обследования должна быть определена врачом аллергологом-иммунологом [1–3]. При этом необходимо учитывать высокий уровень выявления при АР полисенсибилизации и полиаллергии [19]. У наблюдавших нами пациентов также выявлялся высокий уровень полисенсибилизации и полиаллергии. Безусловно, это значимо влияет на выбор как стратегии элиминационных мероприятий в отношении причинно-значимых аллергенов, так и тактики проведения АСИТ. В отечественной клинической практике особую актуальность имеет сенсибилизация к пыльцевым аллергенам, а также повышенная чувствительность к аллергенам клещей домашней пыли. В свою очередь, эти виды аллергии являются прямым показанием для начала АСИТ при достижении удовлетворительного контроля над симптомами на фоне фармакотерапии [20]. В то же время, несмотря на имеющиеся убедительные данные исследований, которые показывают преимущества этого метода лечения в плане долгосрочного достижения контроля АР, предупреждения развития более тяжелых форм атопических заболеваний, болезнь-модифицирующего эффекта и, наконец, фармакоэкономической эф-



фективности [5, 10, 21], АСИТ в реальной клинической практике используется крайне редко. Только 49 (19,5%) пациентам был назначен этот вариант терапии. Следовательно, становится очевидным, что продолжает сохранять свою актуальность необходимость разработки комплекса мер по повышению осведомленности врачей и пациентов в отношении данного варианта патогенетической терапии АР, комплаенса, а также доступности этого метода лечения.

### Заключение

Таким образом, в настоящее время в реальной клинической практике необходима оптимизация диагностического процесса при АР с использованием всех опций, регламентированных клиническими рекомендациями. При этом при оценке степени тяжести заболевания с использованием ВАШ необходимо сопоставлять ее результаты с традиционными методами определения этого параметра согласно принятой классификации АР. Кроме того, требуется рациональное назначение патогенетической медикаментозной терапии в строгом соответствии с имеющимися четкими рекомендациями ступенчатого подхода к терапии АР. И наконец, каждому пациенту с АР необходимо рассматривать возможность проведения АСИТ с целью достижения полного и длительного контроля заболевания.

### Литература

1. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Аллергический ринит. Клинические рекомендации. 2022. Доступно по: [https://raaci.ru/education/clinic\\_recomendations/471.html](https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/471.html)
2. Siddiqui Z.A., Walker A., Pirwani M.M. et al. Allergic rhinitis: diagnosis and management. Br. J. Hosp. Med. 2022; 83 (2): 1–9.
3. Anticevich S., Bossé I., Bouchard J. et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. J. Allergy Clin. Immunol. 2020; 145 (1): 70–80.
4. Bousquet J., Arnavielhe S., Bedbrook A. et al. MASK 2017: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma multimorbidity using real-world-evidence. Clin. Transl. Allergy. 2018; 8: 45.
5. 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.
6. Arcimowicz M. Allergic rhinitis – effective treatment according to the latest recommendations. Otolaryngol. Pol. 2022; 76 (6): 45–59.
7. Qiu H., Zheng R., Wang X. et al. Using the internet big data to investigate the epidemiological characteristics of allergic rhinitis and allergic conjunctivitis. Risk Manag. Healthc. Policy. 2021; 14: 1833–1841.
8. Colás C., Brosa M., Antón E. et al. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study. Allergy. 2017; 72 (6): 959–966.
9. Biering Leth-Møller K., Skaaby T., Madsen F. et al. Can we identify allergic rhinitis from administrative data: a validation study. Pharmacoepidemiol. Drug Safe. 2020; 29 (11): 1423–1431.
10. Devillier P., Demoly P., Molimard M. Allergen immunotherapy: what is the added value of real-world evidence from retrospective claims database studies? Expert Rev. Respir. Med. 2020; 14 (5): 445–452.
11. Nappi E., Paoletti G., Malvezzi L. et al. Comorbid allergic rhinitis and asthma: important clinical considerations. Expert Rev. Clin. Immunol. 2022; 18 (7): 747–758.
12. Fritzsching B., Contoli M., Porsbjerg C. et al. Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: results from the REACT study, a retrospective cohort study. Lancet Reg. Health Eur. 2021; 13: 100275.
13. Скороходкина О.В., Волкова Д.А., Хакимова М.Р., Лунцов А.В. Свидетельство о регистрации базы данных RU 2023620660. База данных показателей клинической и специфической диагностики аллергического ринита с характеристикой вариантов проводимой терапии. Правообладатель ФГБОУ ВО «Казанский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. № 2023620360; заявл. 10.02.2023; опубл. 21.02.2023.
14. Ненашева Н.М., Шиленкова В.В. Контроль симптомов аллергического ринита у взрослых лиц в Российской Федерации: результаты онлайн-опроса. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021; 5 (1): 25–31.
15. Caimmi D., Baiz N., Sanyal S. et al. Discriminating severe seasonal allergic rhinitis. Results from a large nation-wide database. PLoS One. 2018; 13 (11): e0207290.
16. Chen R., Zheng D., Zhang Y., Sima G. Efficacy and safety of twice-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray (GSP301) in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2022; 279 (4): 1691–1699.
17. Hampel F.C., Pedinoff A.J., Jacobs R.L. et al. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 2019; 40 (4): 261–272.
18. Gelardi M., Cavaliere C., Jannuzzi L. Nasal cytology. J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2018; 32 (Suppl. 1): 37–40.
19. Bardei F., Bouziane H., Kadiri M. et al. Profils de sensibilisation cutanée aux allergènes respiratoires des patients de la ville de Tétouan (Nord Ouest du Maroc). Rev. Pneumol. Clin. 2016; 72 (4): 221–227.
20. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А. и др. Аллергический ринит. Российская ринология. 2020; 28 (4): 246–256.
21. Cox L.S., Murphrey A., Hankin C. The cost-effectiveness of allergen immunotherapy compared with pharmacotherapy for treatment of allergic rhinitis and asthma. Immunol. Allergy Clin. North. Am. 2020; 40 (1): 69–85.

# КРУПНЕЙШЕЕ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ МЕРОПРИЯТИЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ВТОРОЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ  
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ  
КОНГРЕСС ПО НЕПРЕРЫВНОМУ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ  
ОБРАЗОВАНИЮ РАБОТНИКОВ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



12-15 ДЕКАБРЯ 2023

12 декабря:  
Преконгресс онлайн на сайте  
[congress.rmapo.ru](http://congress.rmapo.ru)

13-15 декабря:  
очное проведение  
в МВЦ «КРОКУС ЭКСПО»

## МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

### ПРИГЛАШАЕМ К УЧАСТИЮ:

- врачей терапевтических специальностей
- онкологов
- педиатров
- специалистов в сфере организации здравоохранения и общественного здоровья
- хирургов
- сотрудников кафедр медицинских факультетов
- специалистов лабораторной и инструментальной диагностики

### В РАМКАХ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ КЛАСТЕР    ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ КЛАСТЕР    ХИРУРГИЧЕСКИЙ КЛАСТЕР    ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КЛАСТЕР    КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КЛАСТЕР    ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

В дни конгресса состоится Конференция молодых ученых.

Подача заявок для публикации в сборнике конгресса  
до 15 сентября 2023 года

Конгресс-оператор:



Телефон: +7 (495) 419-08-68

Электронная почта: [info@kstgroup.ru](mailto:info@kstgroup.ru)

[congress.rmapo.ru](http://congress.rmapo.ru)



# XXII Ежегодный Конгресс детских инфекционистов России с международным участием



АССОЦИАЦИЯ  
ПЕДИАТРОВ-  
ИНФЕКЦИОНИСТОВ

«Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики»

К 85-летию академика Василия Федоровича Учайкина

4–5 декабря 2023 года

Гостиница «Рэдиссон Славянская», Москва, Площадь Европы, 2

## Уважаемые коллеги!

4–5 декабря 2023 года в гостинице «Рэдиссон Славянская» состоится  
XXII Ежегодный Конгресс детских инфекционистов России с международным участием  
«Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики»

### Соорганизаторы

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Департамент здравоохранения города Москвы
- Национальная медицинская палата
- Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского
- Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
- Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России
- Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург
- Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва
- Институт иммунологии ФМБА России, Москва
- Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
- Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава России, Санкт-Петербург
- Медицинский институт Российского университета дружбы народов Минобрнауки РФ, Москва
- Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва
- Институт медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского, Москва
- Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, Москва
- НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва
- Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней Минздрава России, Москва
- Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной
- Ассоциация педиатров-инфекционистов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Национальное общество диетологов
- Федерация педиатров стран СНГ
- Союз педиатров России
- Морозовская детская городская клиническая больница  
Департамента здравоохранения города Москвы
- Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы
- Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского  
Департамента здравоохранения города Москвы
- Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой  
Департамента здравоохранения города Москвы
- Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»

### Научная программа

- Острые кишечные инфекции у детей. Роль лечебного питания
- Актуальные проблемы лечения острых респираторных инфекций у детей
- Современные проблемы вакцинопрофилактики и пути расширения календаря профилактических прививок России
- Туберкулез у детей и подростков
- Нейроинфекции у детей как междисциплинарная проблема
- ВИЧ-инфекция
- Неотложные состояния при инфекционной патологии у детей
- Инфекционная патология в практике участкового педиатра
- Медицина путешествий

Для участия в научной программе Конгресса необходимо до **1 октября 2023 г.** направить заявку в Оргкомитет на сайте [www.child.congress-infection.ru](http://www.child.congress-infection.ru)

### Регистрация участников

Для зарегистрированных участников предусмотрена возможность очного посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках конференции и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ. Регистрация очного участия доступна на сайте [www.child.congress-infection.ru](http://www.child.congress-infection.ru)

### Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей через онлайн-сервис ROBOKASSA. Тезисы должны быть высланы через сайт [www.child.congress-infection.ru](http://www.child.congress-infection.ru) не позднее **10 октября 2023 года**. Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются.

Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Проведение постерной сессии для авторов тезисов не предусмотрено, а **направленные тезисы для публикации не являются заявкой на выступление с докладом.**

### Конкурс молодых ученых «Детские инфекции»

В конкурсе могут принять участие студенты 5 и 6 курсов медицинских вузов, ординаторы, аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет.

Для участия в конкурсе необходимо до **1 ноября 2023 года** прислать заявку на участие и резюме работы в конкурсную комиссию, тема письма: «Конкурс молодых ученых» по адресу: [ci-journal@mail.ru](mailto:ci-journal@mail.ru)

Постерная сессия принятых работ пройдет в фойе гостиницы «Рэдиссон Славянская» **4–5 декабря 2023 года.**

### Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская». Стоимость проживания не входит в регистрационный взнос.

[www.child.congress-infection.ru](http://www.child.congress-infection.ru)

## Дополнительная информация

### Регистрация и подача тезисов

E-mail: [childinf@mm-agency.ru](mailto:childinf@mm-agency.ru); телефон: +7 (495) 139-80-70; моб. +7 (968) 916-95-37

### Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Захаров Сергей Валентинович

E-mail: [zsv@mm-agency.ru](mailto:zsv@mm-agency.ru); телефон: +7 (925) 839-63-97

Макарова Татьяна Владимировна

E-mail: [mtv@mm-agency.ru](mailto:mtv@mm-agency.ru); телефон: +7 (495) 517-70-55

Технический организатор

Медицинское маркетинговое агентство  
Medical Marketing Agency

Генеральный информационный спонсор

Динамика  
[www.phdynasty.ru](http://www.phdynasty.ru)

Реклама

ОРГАНИЗАТОР



РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ  
МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО  
ТЕРАПЕВТОВ

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



МОСКВА, 20-22 НОЯБРЯ 2023 ГОДА

# 18 НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

МВЦ «Крокус Экспо»  
Павильон 3, зал 20, этаж 4

РЕГИСТРАЦИЯ



<https://congress.rnmot.org/congress2023-main.html>

Мероприятие подано на аккредитацию в  
Координационный совет МЗ РФ по развитию  
непрерывного медицинского образования (НМО)

Официальная электронная почта 18-го НКТ:  
[congress@rnmot.org](mailto:congress@rnmot.org)



# Открыто дело «Тяжелая бронхиальная астма»



## «Приказы к развитию воспаления отдает эпителий!»<sup>1-8</sup>

В ответ на воздействие эпителий выделяет цитокины, такие как TSLP, IL-33 и IL-25. Эти эпителиальные цитокины запускают многочисленные воспалительные патогенетические пути, давая возможность по-новому задуматься о патогенезе тяжелой бронхиальной астмы.

Чтобы узнать больше о TSLP, IL-33 и IL-25 посетите наш сайт:

IgE – иммуноглобулины E; IL – интерлейкин; TSLP – тимусный стромальный лимфопотин.  
Источники: 1. Comen J. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(5):1394-1403. 2. Lambrecht BN, et al. Immunity. 2019;50(4):975-991. 3. Lambrecht BN, et al. Nat Immunol. 2015;16(1):45-55.  
4. Ying S, et al. J Immunol. 2005;174(12):8183-8190. 5. Liang Y, et al. J Allergy Clin Immunol. 2019;144(4):1025-1035. 6. Li Y, et al. J Immunol. 2018;200(7): 2253-2262.  
7. Tanaka J, et al. Clin Exp Allergy. 2009;39(1):99-109. 8. Chesné J, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190(10):1094-1101.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.  
000 "АстраЗенека Фармасьютика". 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, дом 21, строение 1, башня ОКО, 30 этаж.  
Телефон +7 (495) 799-56-99 Факс +7 (495) 799-56-98 [www.astazeneca.ru](http://www.astazeneca.ru), [www.az-mos.ru](http://www.az-mos.ru)  
Номер одобрения: ТЕ2-РИУ-18А64. Дата одобрения 16.10.2023. Дата истечения 15.10.2025.

