

УДК 616.248

DOI 10.36691/RAJ.2020.16.4.004

Клинические особенности различных фенотипов атопического дерматита

О.Г. Елисютина¹, А.О. Литовкина¹, Е.В. Смольников¹, О.В. Штырбул¹, Е.С. Феденко¹, А.С. Дворников²

¹ ФГБУ «ГНИЦ Институт иммунологии» ФМБА России; РФ, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; РФ, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

E-mail: el-olga@yandex.ru

Резюме. Обоснование. В патогенезе и развитии атопического дерматита (АтД) важную роль играют генетическая предрасположенность, двухфазный иммунный ответ, дисбаланс Т1- и Т2-лимфоцитов, нарушение функции эпидермального барьера, участие триггерных факторов, различных антигенов. В последнее время активно изучаются генотипы, эндотипы заболевания, а также взаимосвязь генетических факторов, особенностей патогенеза и клинической картины АтД, которая определяет фенотип заболевания.

Цель. Изучить клинические особенности различных фенотипов АтД.

Материалы и методы. Проведено открытое проспективное исследование, в котором приняли участие 86 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АтД, в том числе 25 детей в возрасте от 2 до 18 лет и 61 взрослый в возрасте от 19 до 54 лет. Пациенты наблюдались в отделении аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ ГНИЦ «Институт иммунологии» ФМБА России в период с 2012 по 2016 г. Период наблюдения за пациентами составил не менее 1 года. Критериями отбора данной группы послужили возможность сбора полноценного анамнеза, проведение оптимального аллергологического обследования, оценки тяжести течения заболевания и ответа на проводимую терапию, адекватность выполнения пациентами рекомендаций врача, включая соблюдение элиминационных мероприятий, диеты, рациональный уход за кожей, а также применение наружной терапии. Все 86 пациентов данной группы получали стандартную терапию в соответствии с современными российскими и международными клиническими рекомендациями. В течение периода наблюдения проводили оценку степени тяжести заболевания на основании индексов SCORAD и IGA, эффективности наружной терапии и частоты развития нежелательных явлений.

Результаты. Установлены основные критерии для определения клинических фенотипов АтД по показателям тяжести течения: степень тяжести заболевания (на основании индексов SCORAD, IGA); частота и длительность обострений; возраст дебюта заболевания; вторичная инфекция кожи; сопутствующие респираторные аллергические заболевания и сенсibilизация к различным группам аллергенов; резистентность к терапии. Рецидивирующее течение АтД заболевания и резистентность к стандартной терапии топическими глюкокортикостероидами отмечались у 8 (32%) детей и 20 (32,7%) взрослых. Результаты углубленного обследования репрезентативной выборки пациентов позволили выделить несколько фенотипов АтД: изолированный неосложненный АтД — у 15% пациентов; АтД, осложненный вторичной инфекцией и сенсibilизацией к бактериальным или грибковым аллергенам, — у 7% пациентов; АтД, сопровождающийся сопутствующими респираторными аллергическими заболеваниями и сенсibilизацией к пищевым и ингаляционным аллергенам, — у 29% пациентов; АтД крайне тяжелого течения, сопровождающийся вторичной инфекцией, респираторными аллергическими заболеваниями и поливалентной сенсibilизацией, резистентностью к терапии, — у 36% пациентов.

Заключение. Выделение клинического фенотипа позволяет дифференцировать пациентов в зависимости от клинических характеристик и особенностей течения АтД, что может быть полезным для понимания этиопатогенеза заболевания у конкретного пациента и позволит разработать персонализированные подходы к диагностике и лечению АтД.

Ключевые слова: атопический дерматит, фенотипы, резистентность к терапии

Для корреспонденции

Елисютина Ольга Гурьевна

ФГБУ «ГНИЦ Институт иммунологии»

ФМБА России; РФ, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24. E-mail: el-olga@yandex.ru

For correspondence

Olga G. Elisyutina

NRCI Institute of Immunology FMBA of Russia;

24, Kashirskoye sh., Moscow, 115522, Russian Federation. E-mail: el-olga@yandex.ru

Статья поступила 08.12.2019 г.

Принята к печати 09.12.2019 г.

Рекомендована к публикации О.М. Курбачёвой

Clinical features of various phenotypes of atopic dermatitis

O.G. Elisyutina¹, A.O. Litovkina¹, E.V. Smolnikov¹, O.V. Shtyrbul¹, E.S. Fedenko¹, A.S. Dvornikov²

¹ NRCI Institute of Immunology FMBA of Russia; 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115522, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU); 1, Ostovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

E-mail: el-olga@yandex.ru

Abstract. Genetic predisposition, twophase immune response, T1 and T2 lymphocytes dysbalance, epidermal barrier dysfunction, trigger factors, antigens play an important role in the atopic dermatitis pathogenesis. Recently, genotypes, phenotypes of the disease, as well as the relationship of genetic factors, pathogenesis and clinical features of AD, which determine the phenotype of the disease, are actively studied. The purpose of this research was to evaluate the clinical features of different AD phenotypes.

Materials and methods. The research was conducted as an open prospective study. 86 patients suffered from moderate and severe AD, including 25 children aged 2 to 18 years and 61 adults aged 19 to 54 years were involved. Patients in the skin allergy and immunopathology department of «The Institute of Immunology of the FMBA of Russia» in the period from 2012 to 2016 were observed. The followup period was at least 1 year. The inclusion criteria of this group were the ability to collect a full anamnesis, the allergological examination, assessment of the severity of the disease and the response to the therapy, the adequacy of the fulfilment of the doctor's recommendations by the patients, including compliance with elimination measures, diet, rational skin care, as well as the use of topical treatment. All patients received standard therapy according to Russian and international clinical guidelines. The severity of the disease was assessed on the basis of SCORAD and IGA scales, effectiveness of topical treatment and adverse events frequency.

Results. The main criteria for determining of AD clinical phenotypes were established: severity of the disease (based on SCORAD, IGA); frequency and duration of exacerbations; age of onset of the disease; secondary skin infection; concomitant respiratory allergic diseases and sensitization to different groups of allergens; resistance to therapy. Recurrent course of AD and resistance to standard topical corticosteroids therapy were observed in 8 (32%) children and in 20 (32.7%) adults. The results of examination of representative sample of patients allowed to identify and characterize several AD phenotypes: isolated uncomplicated AD — in 15% of patients; AD complicated by secondary infection and the presence of sensitization to bacterial or fungal allergens — in 7% of patients; AD accompanied by the concomitant respiratory allergic diseases and the presence of sensitization to food and respiratory allergens — in 29% of patients; extremely severe AD, accompanied by secondary infection, respiratory allergic diseases and polyvalent sensitization, resistance to therapy — in 36% of patients.

Conclusion. Identification of the clinical phenotype allows to determine the patients on the grounds of the clinical characteristics and AD features, which can be useful for understanding the etiopathogenesis of the disease in a particular patient and can be the basis for development of personalized approaches to the diagnosis and treatment of AD.

Key words: atopic dermatitis, phenotypes, resistance to therapy

Введение

Актуальность изучения атопического дерматита (АтД) определяется его широким распространением: в последние годы отмечается тенденция к увеличению удельного веса АтД в структуре аллергических заболеваний до 50–60%, причем этот показатель неуклонно растет [1, 2].

АтД характеризуется началом развития в раннем детском возрасте у лиц с генетической предрасположенностью к атопии, хроническим рецидивирующим течением, имеет возрастные особенности локализации очагов воспаления и сопровождается интенсивным зудом кожи. АтД оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов и их семей, а также нередко приводит к социальной дезадаптации. В последние годы отмечается стойкая тенденция к развитию более тяжелых, непрерывно рецидивирующих прогрессирующих форм заболева-

ния, устойчивых как к наружной, так и к системной терапии [3, 4].

В большинстве случаев АтД, являясь частью «атопического марша», ассоциирован с другими аллергическими заболеваниями — пищевой аллергией, аллергическим ринитом и астмой [5, 6]. Причем стартовой сенсibilизацией у детей является сенсibilизация к пищевым аллергенам, а в более позднем возрасте к ингаляционным (клещам домашней пыли, грибам, микроорганизмам и пыльцевым аллергенам) [7, 8].

Характерной чертой АтД является высокая степень колонизации кожи *S. aureus*, грибами *Malassezia* spp., дрожжеподобными грибами *Candida* spp., мицелиарными дерматофитами, что приводит к развитию вторичной бактериальной и грибковой инфекции. Также нередко АтД осложняется вирусной инфекцией, обусловленной вирусами простого герпеса, контагиозного моллюска и др. [9, 10].

В основе развития АтД лежат генетическая предрасположенность, гиперчувствительность к аллергенам, дисбаланс Th1- и Th2-лимфоцитов, повышение дегрануляции тучных клеток и антигенпрезентирующей активности клеток Лангерганса, а также нарушение функции эпидермального барьера [11]. В последнее время активно изучаются генотипы и эндотипы АтД, а также взаимосвязь генетических факторов, особенностей патогенеза и клинической картины, что определяет фенотип заболевания.

Разными авторами выделены клинические фенотипы АтД в зависимости от возраста дебюта заболевания, тяжести течения, возрастных особенностей морфологии и локализации высыпаний, наличия вторичной инфекции [12, 13], однако единая концепция определения фенотипов АтД не разработана до настоящего времени. Предложенная ранее классификация, в соответствии с которой АтД подразделяют на экзогенный – IgE-зависимый, и эндогенный – не IgE-зависимый варианты, основана на определении наличия или отсутствия сенсибилизации и не отражает разнообразия фенотипов АтД и его гетерогенной структуры [14].

Цель данного исследования заключалась в изучении клинических особенностей различных фенотипов АтД.

Материалы и методы

Исследование проведено как открытое проспективное.

Дизайн исследования

В исследовании приняли участие 86 пациентов с АтД со среднетяжелым и тяжелым течением АтД, в том числе 25 детей в возрасте от 2 до 18 лет и 61 взрослый в возрасте от 19 до 54 лет, наблюдающихся как стационарно, так и амбулаторно в отделении аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России в период с 2012 по 2016 г. Период наблюдения за пациентами составил не менее 1 года.

Критерии включения в исследование:

- мужчины или женщины в возрасте от 2 до 60 лет;
- подтвержденный диагноз АтД среднетяжелого и тяжелого течения в соответствии с общепринятыми международными критериями [15];
- возможность сбора полноценного аллергологического анамнеза;
- согласие пациента или его представителя на проведение оптимального клинического и аллергологического обследования (в том числе определение уровня общего и аллерген-специфического IgE к ингаляционным, пищевым, бактериальным и грибковым аллергенам);
- возможность оценки тяжести течения заболевания и ответа на проводимую терапию;

- согласие пациента и/или его представителя выполнять пациентами рекомендаций врача, включая соблюдение элиминационных мероприятий, диеты, рациональный уход за кожей, а также применение наружной терапии;

- подписанная пациентом форма информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- АтД легкой степени тяжести или состояние ремиссии заболевания;
- неспособность пациента адекватно воспринять инструкцию исследователя по процедуре исследования.

Для оценки тяжести течения заболевания были использованы наиболее часто применяющиеся в клинико-исследовательской практике индексы:

1. Индекс оценки тяжести АтД – SCORAD.

Для оценки тяжести АтД использовалась полуколичественная шкала SCORAD (severity scoring of atopic dermatitis) [16]. Данная шкала объединяет объективные (интенсивность и распространенность кожного поражения) и субъективные (интенсивность ночного кожного зуда и нарушение сна) критерии.

На каждого больного заполнялась отдельная карта с приложением анкеты для вычисления индекса. Значения индекса могут варьировать в пределах от 0 (нет заболевания) до 103 (максимально тяжелое течение АтД). У всех пациентов были изучены анамнестические данные, особенности течения и клинические проявления в объеме стандартизированной карты. Кроме того, проводилась оценка частоты обострений АтД за 1 год. При этом оценивалось среднее число рецидивов обострений АтД в каждой исследуемой группе.

Также оценивали длительность обострения АтД в днях.

2. Исследовательская глобальная оценка (Investigator's Global Assessment – IGA) [17].

Для оценки степени тяжести АтД для отдельных участков кожи применяли исследовательскую глобальную оценку IGA по 4-балльной шкале.

3. Субъективная оценка интенсивности зуда и сухости кожи по 4-балльной шкале по отношению к исследуемому участку кожи, где 0 баллов соответствует отсутствию данного признака, а 3 балла – это максимальные клинические проявления данного признака.

Все 86 пациентов исследуемой группы получали стандартную терапию в соответствии с современными российскими и международными клиническими рекомендациями [18–20]. Наружную терапию назначали с учетом возраста пациента, локализации и характера высыпаний, площади поражения кожи. Все пациенты соблюдали рекомендации по рациональному уходу за кожей, ежедневно применяли душ и использовали эмоленты в достаточном количестве.

В течение 1 года наблюдения в качестве активной противовоспалительной терапии мы назначали топические глюкокортикостероиды (ТГКС) и/или топические ингибиторы кальциневрина (ТИК). Использовали ТГКС средней активности: мометазона фураат 0,1% крем, или метилпреднизолона ацепонат 0,1% крем, или гидрокортизона бутират 0,1% крем на пораженные участки кожи в соответствии с инструкцией по применению 1 раз в день. Также назначали ТИК: такролимус 0,1% мазь 1–2 раза в день для лиц старше 16 лет; такролимус 0,03% мазь для детей в возрасте от 2 до 16 лет или пимекролимус 1% крем 1–2 раза в день. Длительность применения наружной терапии варьировала, в течение 1 года назначали противовоспалительные средства не только кратковременными курсами в режиме «реактивной терапии», то есть в периоды обострения заболевания в течение 7–14 дней с дальнейшей отменой, но и в режиме «проактивной терапии» [21], подразумевающей использование ТГКС или ТИК в периоды обострения заболевания до достижения эффекта, то есть до очищения кожи с последующим долгосрочным применением этих же препаратов в низкодозовом режиме на ранее пораженные участки кожи, как правило, 2 раза в неделю для поддержания достигнутого эффекта.

Резистентными к наружной терапии считали пациентов, у которых в течение 10–14 дней от начала применения назначенного препарата для наружной терапии уменьшение индекса SCORAD составляет менее 35% от исходного значения, и/или отмечено его увеличение, и/или не отмечено уменьшения IGA в течение 2 нед наблюдения минимум на 1 балл.

Также проводили оценку частоты развития нежелательных явлений, связанных с применением препаратов для наружной терапии, к которым относили местные нежелательные явления: атрофию или гипотрофию кожи, телеангиоэктазии, гипертрихоз, стероидные акне, розацеа, периоральный, периорбитальный контактный дерматит, фолликулит, стрии, присоединение или усиление уже существующей вторичной бактериальной, грибковой или вирусной инфекции, а также нарушения пигментации кожи. Также учитывали частоту развития системных побочных эффектов, вероятность развития которых увеличивается по мере длительности их применения: подавление функции коры надпочечников (синдром Кушинга); развитие артериальной гипертензии; нарушения электролитного баланса; сахарный диабет; альдостеронизм; остеопороз; задержка роста у грудных и маленьких детей.

Был проведен тщательный анализ длительности, эффективности и безопасности применения различных наружных препаратов на основании специально разработанного дневника с целью оценки тяжести течения заболевания и установления эффективности терапии (табл. 1).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ Statistica версия 12.0. Для описания выборочного распределения количественных признаков использовали показатели медиана (Me) и верхний (Q_1) и нижний квартили (Q_3) (интерквартильный размах), среднее значение (M) и стандартное отклонение (Sd).

Результаты исследования

Под длительным наблюдением находились 25 детей, средний возраст $12,3 \pm 3,7$ года и 61 взрослый, средний возраст $29,41 \pm 12,1$ года. На момент начала наблюдения у всех пациентов отмечалось среднетяжелое, тяжелое или крайне тяжелое течение заболевания: значение индекса SCORAD от 20 до 40 баллов отмечалось у 9 взрослых и 9 детей, от 41 до 50 баллов — у 8 детей и 34 взрослых, а крайне тяжелое течение заболевания, характеризующееся значениями данного индекса более 51 балла, — у 8 детей и 18 взрослых пациентов. Также была проведена оценка таких показателей, как длительность течения АТД, длительность и частота рецидивов, возраст дебюта заболевания, частота рецидивов вторичной грибковой и бактериальной инфекции, спектр сенсибилизации к респираторным и пищевым аллергенам, а также уровень общего IgE и тип иммунного ответа.

В табл. 2 представлена клиническая, аллергологическая и иммунологическая характеристика пациентов данной группы на момент начала наблюдения.

Все пациенты находились под нашим регулярным наблюдением в течение не менее одного года, в этот период проводили оценку тяжести течения заболевания, оценку эффективности терапии на основании оценки индексов степени тяжести, эффективность наружной терапии АТД, а также развитие нежелательных явлений, результаты заносили в дневник пациента АТД. В табл. 3 приведены результаты оценки эффективности видов терапии больных АТД, находившихся под нашим наблюдением.

Из 86 тщательно обследованных пациентов, находившихся под длительным амбулаторным наблюдением, рецидивирующее течение заболевания и резистентность к стандартной терапии ТГКС отмечались у 8 (32%) детей и 20 (32,7%) взрослых пациентов.

Результаты углубленного обследования данной группы позволили выделить и охарактеризовать несколько фенотипов АТД:

- изолированный неосложненный АТД — у 18 (21%) пациентов;
- АТД, осложненный вторичной инфекцией и наличием сенсибилизации к бактериальным или грибковым аллергенам, — у 10 (12%) пациентов;
- АТД, сопровождающийся наличием сопутствующих АЗ и наличием сенсибилизации к различным аллергенам, — у 22 (25%) пациентов;

Таблица 1. Дневник пациента с АтД

Дата*									
SCORAD**, баллы от 0 до 103									
IGA**, баллы от 0 до 4									
Интенсивность зуда***, баллы от 0 до 4									
Интенсивность сухости кожи**, баллы от 0 до 4									
Наружная терапия****									
Эмоленты									
ТИК									
ТГКС									
Тимоген									
Нежелательные явления*****									
Атрофия/гипотрофия									
Телеангиэктазии									
Акне									
Розацеа									
Гипертрихоз									
Периоральный/параорбитальный, дерматит									
Фолликулит									
Стрии									
Инфекционные осложнения									
Синдром Кушинга									
Артериальная гипертензия									
Сахарный диабет									
Остеопороз									

Примечание. * Дату визита определяет врач по согласованию с пациентом, частота визитов от 1 до 4 раз в месяц; ** оценку проводит врач; *** оценку проводит пациент; **** оценку проводит врач на основании соблюдения пациентом назначенной терапии с учетом выбора препарата, частоты и кратности его применения, где 0 – препарат не назначен, 1 – пациент не выполнял рекомендации, 2 – пациент частично выполнял рекомендации, 3 – пациент полностью выполнял рекомендации в данный период времени; ***** оценку проводит врач на основании возникновения нежелательных явлений, где 0 – нет нежелательного явления, 1 – есть нежелательное явление.

• АтД крайне тяжелого течения, сопровождающийся вторичной инфекцией, респираторными АЗ и поливалентной сенсibilизацией, резистентностью к терапии, – у 36 (42%) пациентов (см. рисунок).

Понятие «фенотип» определяется видимыми характеристиками индивидуума, обусловленными взаимодействием его генетической составляющей и факторов внешней среды. На основании определенных критериев нами охарактеризованы основные фенотипы АтД и обоснована целесообразность выделения АтД крайне тяжелого течения как отдельного фенотипа, который характеризуется длительным течением заболевания; высокой частотой рецидивов

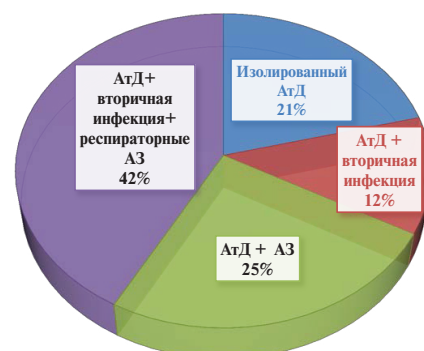


Рисунок. Распределение больных АтД в зависимости от клинического фенотипа. АЗ – аллергические заболевания

Таблица 2. Клиническая, аллергологическая и иммунологическая характеристика взрослых и детей с АгД, включенных в исследование (n=86)

Показатель	Дети (n=25)	Взрослые (n=61)
Возраст, M±Sd, лет	12,3±3,7	29,41±12,1
Пол, n/%		
Мужской	9/36	22/36
Женский	16/64	39/64
Показатели степени тяжести АгД		
Средняя степень, n/% (SCORAD 20–40)	9/36	9/14,7
Тяжелая степень, n/% (SCORAD 41–50)	8/32	34/55,8
Крайне тяжелая степень, n/% (SCORAD >50)	8/32	18/29,5
Длительность АгД Me [Q ₁ ; Q ₃], годы	4 [2; 5]	21 [14,5; 35]
Индекс IgA, Me [Q ₁ ; Q ₃], баллы	3 [2,0; 3,5]	3,5 [2,5; 3,5]
Индекс SCORAD, Me [Q ₁ ; Q ₃], баллы	49 [39; 62]	46 [34; 67]
Частота рецидивов в год, Me [Q ₁ ; Q ₃], n	5 [4; 7]	6 [5; 9]
Длительность рецидива, Me [Q ₁ ; Q ₃], дни	31 [18; 55]	45 [20; 62]
Возраст дебюта АгД		
До 1 года, n/%	20/80	44/72
От 1 года до 5 лет, n/%	4/16	11/18
От 5 до 18 лет, n/%	1/4	3/5
>18 лет, n/%	0/0	3/5
Сенсибилизация		
Клещи домашней пыли <i>D. pteronissinus</i> , <i>D. farinae</i>	16/64	45/74
Эпидермальные аллергены, n/%	11/44	30/49
Аллергены пыльцы растений, n/%	14/23	42/69
Грибковые аллергены, n/%	4/16	22/36
<i>S. aureus</i> , n/%	8/32	38/62
Пищевые аллергены растительного происхождения, n/%	14/56	36/59
Пищевые аллергены животного происхождения, n/%	8/32	12/19
Вторичная бактериальная инфекция, частота рецидивов в год		
0, n/%	4/16	10/16
1–2, n/%	12/48	12/19
3–6, n/%	41/16	26/43
>6, непрерывно рецидивирующее течение, n/%	5/20	13/21
Вторичная грибковая инфекция, частота рецидивов в год		
0, n/%	12/48	16/26
1–2, n/%	5/20	19/31
3–6, n/%	8/32	20/32
>6, непрерывно рецидивирующее течение, n/%	0	6/10

Таблица 2. Окончание

Показатель	Дети (n=25)	Взрослые (n=61)
Респираторные АЗ		
АР, n/%	6/24	52/85
БА, n/%	6/24	18/29
АР+БА, n/%	6/24	16/26
Лабораторные показатели		
IgE общий Me [Q ₁ ; Q ₃], МЕ/мл	650 [230; 900]	2190 [900; 3600]
Эозинофилия крови Me [Q ₁ ; Q ₃], %	9 [4; 16]	12 [5; 19]
Тип иммунного ответа		
IgE-опосредованный, n/%	22/88	56/92
Не IgE-опосредованный, n/%	3/12	5/8

Примечание. АР – аллергический ринит; БА – бронхиальная астма.

Таблица 3. Клиническая эффективность наружной терапии у больных АтД по данным амбулаторного наблюдения в течение 1 года (n=86)

Параметры	Дети		Взрослые	
Применение ТГКС средней степени активности, n=86				
Число пациентов	25	100%	61	100%
Число кратковременных курсов в год, n	4±1,7		6±2,1	
Постоянное применение по интермиттирующей схеме >6 мес, n	5	20%	21	34%
Резистентность	8	32%	20	32,7%
Частота нежелательных явлений	4	16%	22	36%
Применение ТИК, n=61				
Число пациентов	18	72%	43	50%
Число кратковременных курсов в год, n	3±1,2		4±2,1	
Постоянное применение по интермиттирующей схеме >6 мес, n	7	38,8%	32	74,4%
Неэффективность ТИК	1	5,5%	2	4,6%
Частота нежелательных явлений	5	27,7%	13	30,2%

(более 8 раз в год); длительными рецидивами (более 45 дней); ранним началом заболевания: (у 97% пациентов – дебют в возрасте до 1 года); высокой частотой развития бактериальных (72%), грибковых (68%) осложнений (25%), наличием сопутствующих аллергических заболеваний (САЗ) и высокой частотой развития сенсибилизации к клещам домашней пыли (более 90% пациентов); высокой частотой развития сенсибилизации к *S. aureus* (более 50%); а также частым развитием резистентности к ТГКС в 55% случаев. Клиническая и аллергологическая характеристика фенотипов АтД в зависимости от показателей тяжести течения, наличие сенсиби-

зации, сопутствующих АЗ и вторичной инфекции представлена в табл. 4.

Обсуждение

Результаты углубленного клинического, аллергологического и иммунологического анализа тщательно отобранной группы пациентов с АтД среднетяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения показали, что в данной группе отмечалось продолжительное рецидивирующее течение АтД, часто встречалось раннее начало заболевания, при этом дебют АтД наиболее часто наблюдался в раннем детском возрасте – до 1 года. Полученные

Таблица 4. Клиническая характеристика фенотипов АгД

Показатель	Изолированный неосложненный АгД (n=18)	АгД + вторичная инфекция (n=10)	АгД + АЗ (n=22)	АгД + АЗ + вторичная инфекция (n=36)
Демографические показатели				
Дети от 2 до 11 лет, n/%	6/33,3	1/10,0	5/22,7	1/2,8
Подростки от 12 до 18 лет, n/%	3/16,7	1/10,0	5/22,7	3/8,3
Взрослые от 19 до 54 лет, n/%	9/50,0	8/80,0	12/54,6	32/88,9
Пол, n/%				
Мужской	11/61,0	4/40,0	8/36,4	5/13,9
Женский	7/39,0	6/60,0	14/63,6	31/86,1
Показатели степени тяжести АгД				
Средняя степень, n/% (SCORAD 20–40)	5/27,8	2/20,0	10/45,4	0
Тяжелая степень, n/% (SCORAD 41–50)	8/44,4	6/60,0	8/36,4	0
Крайне тяжелая степень, n/% (SCORAD >50)	5/27,8	2/20,0	4/18,2	36/100
Индекс SCORAD, Ме [Q ₁ ; Q ₃], баллы	46 [39; 61]	43,5 [42; 46]	41,5 [43; 46]	66 [53,5; 75]
Индекс IGA, Ме [Q ₁ ; Q ₃], баллы	3 [2,5; 3,5]	3 [2,5; 3,5]	3 [2,5; 3,5]	3,5 [3,0; 4,0]
Показатели тяжести течения АгД				
Длительность АгД				
Дети от 2 до 11 лет, Ме [Q ₁ ; Q ₃], годы	6,5 [4; 9]	6,5 [4; 9]	6,5 [4; 9]	6,5 [4; 9]
Подростки от 12 до 18 лет, Ме [Q ₁ ; Q ₃], годы	14,5 [15; 18]	14,5 [15; 18]	14,5 [15; 18]	14,5 [15; 18]
Взрослые от 19 до 54 лет, Ме [Q ₁ ; Q ₃], годы	24,5 [22; 43]	24,5 [22; 43]	24,5 [22; 43]	24,5 [22; 43]
Частота рецидивов в год, Ме [Q ₁ ; Q ₃], n	3 [2; 4,5]	6 [3; 9]	4 [2; 6]	8 [6; 10]
Длительность рецидива, Ме [Q ₁ ; Q ₃], дни	14 [10; 18]	35 [20; 50]	20 [15; 25]	45 [20; 62]
Возраст дебюта АгД				
До 1 года, n/%	2/11,1	2/20,0	15/68,8	30/83,5
От 1 года до 5 лет, n/%	3/16,7	4/40,0	6/27,2	3/8,3
От 5 до 18 лет, n/%	9/50,0	3/30,0	1/4,5	2/5,5
>18 лет, n/%	4/22,2	1/10,0	0	1/2,7
Сенсибилизация к аллергенам различных групп				
Клещи домашней пыли <i>D. pteronissinus</i> , <i>D. farinae</i>	4/22,2	5/50	18/81,2	28/77,8
Эпидермальные аллергены, n/%	3/16,7	1/10	10/45,4	20/55,5
Аллергены пыльцы растений, n/%	4/22,2	5/50,0	15/68,2	22/61,1
Грибковые аллергены, n/%	2/11,1	5/50,0	6/27,3	18/50,0
<i>S. aureus</i> , n/%	2/11,1	7/70,0	5/22,7	20/55,5
Пищевые аллергены растительного происхождения, n/%	2/11,1	3/30,0	13/59,1	16/44,4
Пищевые аллергены животного происхождения, n/%	2/11,1	2/20,0	4/18,2	15/41,7
АЗ				
АР, n/%	0	0	22/100,0	36/100,0
БА, n/%	0	0	2/9,0	22/61,1
АР+БА, n/%	0	0	2/9,0	20/55,5
Неэффективность наружной терапии				
Резистентность к ТГКС, n/%	0	0	8/36,4	20/55,5
Резистентность к ТИК, n/%	0	1	1	1

результаты сопоставимы с данными как российских, так и зарубежных эпидемиологических исследований [22, 23]. В обследованной нами группе преобладало тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания: у 32% детей и 55,7% взрослых и у 32% детей и 29,5% взрослых соответственно. В общей популяции, напротив, преобладает АтД легкой и средней степени тяжести, хорошо поддающийся лечению, в том числе с применением общепринятых схем наружной терапии на основе предложенного ступенчатого подхода [14, 15]. Однако именно пациенты с тяжелым течением АтД, резистентным к стандартной терапии, представляют огромную медико-социальную проблему, что требует разработки новых диагностических, терапевтических и профилактических подходов.

При проведении аллергологического обследования у большинства больных выявлены сопутствующие АЗ: аллергический риноконъюнктивит — у 36% детей и 85% взрослых, атопическая БА — у 24% детей и 29% взрослых. Сочетание АтД с другими АЗ хорошо известно, еще в 1980 г. Kjellman [24] предложил термин «атопический марш», который подразумевает последовательное развитие аллергических заболеваний у пациента на протяжении всей жизни, при этом старт атопического марша начинается в раннем детском возрасте с АтД, ассоциированного с пищевой аллергией, а в дальнейшем присоединяются респираторные проявления: аллергический риноконъюнктивит и БА. В разные периоды жизни у одного и того же больного аллергические заболевания могут сменять друг друга или присутствовать одновременно в виде АтД, АР, БА и пищевой аллергии. Огромный интерес представляют исследования, проведенные на когортах одних и тех же пациентов, но в разные возрастные периоды [25, 26]. Так, в исследовании TOACS (The Odense Adolescence Cohort Study), проведенном в Дании, проанализированы когорты из 899 пациентов с АтД, которые впервые были обследованы в 1988 г. (в возрасте 14–15 лет) и повторно обследованы в 2010 г. (в возрасте 29 лет) [25]. Оказалось, что клинические проявления АтД сохранялись у 34,1% пациентов, сочетание АтД и АР отмечено в 61% случаев, сочетание АтД и БА — в 36% случаев, при этом сочетание АтД одновременно с АР и БА отмечено в 29% случаев. При проведении генетического исследования ассоциаций клинических проявлений АтД с наличием мутаций гена филаггрина не выявлено. Наиболее тяжелое течение АтД отмечено у пациентов с ранним дебютом заболевания в анамнезе (до 1 года) в сочетании с АР. Также выявлена корреляция между наличием сенсибилизации к грибковым аллергенам *Malassezia* и тяжестью течения АтД.

При оценке спектра сенсибилизации в обследованной нами группе пациентов сенсибилизация к клещам домашней пыли (КДП) выявлена у 64%

детей и у 74% взрослых, к эпидермальным аллергенам — у 44% детей и у 49% взрослых. У 69% взрослых и у 23% детей выявлена клинически значимая сенсибилизация к пыльцевым аллергенам, проявляющаяся в виде пыльцевой БА, АР, аллергического конъюнктивита. Сенсибилизация к пищевым аллергенам растительного происхождения, среди которых преобладала перекрестная пищевая аллергия к аллергенам фруктов и орехов, диагностирована у 14% детей и у 42% взрослых пациентов. Пищевая аллергия к аллергенам животного происхождения (преимущественно к белкам коровьего молока и белку куриного яйца) выявлялась значительно реже: у 32% детей и 19% взрослых. Сенсибилизация к бактериальным антигенам *S. aureus* энтеротоксинам А и В также выявлялась довольно часто — у 62% взрослых и у 32% детей.

Таким образом, наиболее значимыми аллергенами как для детей, так и для взрослых являются бытовые, эпидермальные, пищевые и бактериальные аллергены *S. aureus*. По данным различных зарубежных источников, около 50% детей и 35% взрослых с АтД сенсибилизированы как к пищевым, так и к ингаляционным аллергенам, что подтверждается методами аллергодиагностики *in vivo* и *in vitro*, хотя эти показатели широко варьируют в разных странах (от 7 до 78%) [26–28]. Важнейшую роль играет сенсибилизация к КДП. В последние годы широкое распространение получили методы молекулярной аллергодиагностики, основанные на определении уровня аллерген-специфического IgE не к экстрактам аллергенов, а к их отдельным компонентам. Так, в исследовании Resch и соавт. [29] показано, что молекулы КДП Der p 11 и Der p 18, которые являются компонентами тел клещей, чаще распознаются аллерген-специфическими IgE у больных с АтД, в то время как молекулы, которые относятся к фекальным частицам клеща Der p 1, Der p 2, Der p 5, Der p 23, чаще распознаются у пациентов с БА.

Сенсибилизация к КДП приводит к инициации иммунного ответа по Th2-типу, характеризующемуся соответствующим профилем цитокинов и хемокинов. Эти исследования доказывают, что возможны различные пути сенсибилизации к КДП как через поврежденный эпидермальный барьер, так и через дыхательные пути [30].

Роль пищевой аллергии в развитии АтД несомненна, а сенсибилизация к различным аллергенам, в том числе к белкам коровьего молока, различным белкам растительного происхождения, неоднократно изучалась ранее. В детском возрасте наиболее часто встречается пищевая аллергия к белкам коровьего молока, куриного яйца, к пшенице, сое, в то время как у взрослых доминирует аллергия к ингаляционным аллергенам и наиболее часто — к КДП, что также нашло подтверждение

при постановке аппликационных тестов [31]. Относительно недавнее исследование было посвящено определению спектра сенсибилизации у взрослых больных АтД тяжелого ($n=53$) и среднетяжелого ($n=126$) течения в сравнении с больными с себорейной экземой ($n=43$) и здоровыми лицами без признаков атопии ($n=97$). Всем участникам было проведено аллергологическое обследование с применением современных методов молекулярной аллергодиагностики. Признаки IgE-реактивности были выявлены у 92% больных с тяжелым АтД и у 83% — со среднетяжелым АтД. Наиболее часто отмечалась сенсибилизация к аллергенам КДП, кошки, пыльцы березы, луговых трав, а также к антигенам дрожжеподобных грибов *M. symbodialis*. У пациентов с тяжелым течением АтД достоверно чаще определялась IgE-реактивность к аллергенам кошки (rFel d 1) и КДП (Der p 4, Der p 10), а также к аллергенам *S. aureus*, *M. symbodialis* и аутоаллергенам. Достоверных различий в частоте IgE-реактивности к аллергенам пыльцы тимopheевки (rPhl p 1, 2, 5 и 6) между двумя группами не выявлено. Кроме того, у больных с тяжелым течением АтД достоверно чаще отмечался поливалентный профиль сенсибилизации по сравнению с больными со среднетяжелым АтД [32]. Сенсибилизация к бактериальным антигенам *S. aureus* также хорошо известна. Кожные покровы у 80–100% пациентов с АтД колонизированы *S. aureus*, в то время как у здоровых людей эта частота составляет от 5 до 30%. Доказана корреляция между степенью тяжести АтД и колонизацией кожи *S. aureus*, которая может быть обусловлена развитием IgE-опосредованной сенсибилизации к антигенам стафилококка, а также суперантигенными свойствами стафилококкового энтеротоксина В (SEB) [28, 33, 34]. Таким образом, чрезвычайно важным является не только определение профиля IgE-обусловленной сенсибилизации при АтД, но и установление его влияния на клинические проявления АтД и определение соответствующего фенотипа заболевания.

По результатам наблюдения за пациентами в течение 1 года рецидивирующее течение заболевания и резистентность к стандартной терапии ТГКС отмечались у 8 (32%) детей и 20 (32,7%) взрослых. Полученные результаты сопоставимы с результатами зарубежных исследователей, которые отмечают развитие резистентных к ТГКС форм АтД в 2–30% случаев [9, 25]. На основании углубленного клинико-эпидемиологического анализа репрезентативной выборки больных АтД, учитывая клинические особенности и ответ на терапию, установлены основные критерии для определения клинических фенотипов АтД:

1. показатели тяжести течения: степень тяжести заболевания (на основании индексов SCORAD,

IGA); частота и длительность обострений; возраст дебюта заболевания;

2. вторичная инфекция кожи;

3. сопутствующие АЗ и сенсибилизация к различным группам аллергенов;

4. резистентность к терапии.

Результаты углубленного обследования репрезентативной выборки пациентов позволили выделить и охарактеризовать несколько фенотипов АтД:

- изолированный неосложненный АтД — у 15% пациентов;

- АтД, осложненный вторичной инфекцией и наличием сенсибилизации к бактериальным или грибковым аллергенам, — у 7% пациентов;

- АтД, сопровождающийся наличием сопутствующих респираторных АЗ и наличием сенсибилизации к пищевым и ингаляционным аллергенам, — у 29% пациентов;

- АтД крайне тяжелого течения, сопровождающийся вторичной инфекцией, респираторными АЗ и поливалентной сенсибилизацией, резистентностью к терапии, — у 36% пациентов.

Несмотря на то что фенотипы заболевания нередко имеют общие черты и симптомы, в большинстве случаев доминирующий тип клинического течения АтД определяет соответствующий клинический фенотип.

Также следует отметить, что пациенты, отнесенные к разным фенотипам, могут иметь различную степень тяжести заболевания, определяемую с помощью диагностических индексов SCORAD, IGA. Оценка степени тяжести заболевания только на основании данных индексов не позволяет в полной мере оценить течение и прогноз заболевания и определить рациональные стратегические подходы к терапии.

Выделен клинический фенотип АтД крайне тяжелого течения, который характеризуется длительным течением заболевания, высокой частотой рецидивов в год — 7 [4; 10] раз в год; высокой длительностью рецидивов — 36 [28; 44] дней; ранним началом заболевания, о чем свидетельствует то, что дебют в возрасте до 1 года отмечен у 97% пациентов с тяжелым течением АтД; частым развитием сенсибилизации к КДП — у 91,6% пациентов; частым развитием сенсибилизации к *S. aureus* — у 77,7%; высокой частотой развития бактериальных (72%), грибковых (68%) и вирусных осложнений (25%), а также частым развитием резистентности к ТГКС — в 50% случаев.

Выделение клинического фенотипа позволяет дифференцировать пациентов в зависимости от клинических характеристик и особенностей течения АтД, что может быть полезным для понимания этиопатогенеза заболевания у конкретного пациента и позволяет разработать персонализированные подходы к диагностике и лечению АтД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368:733-743.
2. Намазова-Баранова ЛС, Баранов АА, Кубанова АА, Ильина НИ, Курбачёва ОМ, Вишнёва ЕА и соавт. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(3):279-294 [Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Kubanova AA, Il'ina NI, Kurbachyova OM, Vishnyova EA i soavt. Atopicheskij dermatit u detej: sovremennye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i terapii. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2016;15(3):279-294 (In Russ.)].
3. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bind-slev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACs cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015;70(7):836-845. DOI: 10.1111/all.12619.
4. Arkwright PD, Motala C, Subramanian H, Spergel J, Schneider LC, Wollenberg A et al. Management of difficult-to treat atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol in practice*. 2013;1(2):142-151. DOI: 10.1016/j.jaip.2012.09.002.
5. Schneider L, Hanifin J, Boguniewicz M, Eichenfield, Spergel JM, Dakovic R et al. Study of the Atopic March: Development of Atopic Comorbidities. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(4):388-398. DOI: 10.1111/pde.12867.
6. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):99-106; quiz 107-9, 117. DOI: 10.1016/j.anai.2009.10.002.
7. Eller E, Kjaer HF, Høst A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy*. 2009;64(7):1023-1029. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.01952.x.
8. Pónyai G, Hidvégi B, Németh I, Sas A, Temesvári E, Kárpáti S. Contact and aeroallergens in adulthood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:1346-1355. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2008.02886.x.
9. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9:244-253. DOI: 10.1038/nrmicro2537.
10. Kobayashi T, Glatz M, Horiuchi K, Kawasaki H, Akiyama H, Kaplan DH et al. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* colonization drives inflammation in atopic dermatitis. *Immunity*. 2015;42:756-766. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.03.014.
11. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: Interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci*. 2013;70(1):3-11. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2013.02.001.
12. Bieber Th. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy*. 2012;67:1475-1482. DOI: 10.1111/all.12049. Epub 2012 Oct 29.
13. Cabanillas B, Brehler AC, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(4):309-315. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000376.
14. Suarez-Farinas M, Dhingra N, Gittler J, Shemer A, Cardinale I, de Guzman Strong C et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:361-370. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.04.046.
15. Thijs JL, de Bruin-Weller MS, Hijnen D. Current and Future Biomarkers in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(1):51-61. DOI: 10.1016/j.iac.2016.08.008.
16. Svenningsen S, Nair P. Asthma Endotypes and an Overview of Targeted Therapy for Asthma *Front Med (Lausanne)*. 2017;26(4):158. DOI: 10.3389/fmed.2017.00158. eCollection 2017.
17. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1449-1456.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1324.
18. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338-351. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.10.010.
19. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*. 2014;69(5):590-601. DOI: 10.1111/all.12398.
20. Kantor R, Kim A, Thyssen JP, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with smoking: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(6):1119-1125.e1. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.07.017.
21. Kathuria P, Silverberg JI. Association of pollution and climate with atopic eczema in US children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(5):478-85. DOI: 10.1111/pai.12543.
22. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, Brockow I, Koletzko S et al. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traf c-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(12):1331-1337. DOI: 10.1164/rccm.200701-036OC.
23. Hidaka T, Ogawa E, Kobayashi EH, Suzuki T, Funayama R et al. The aryl hydrocarbon receptor AhR links atopic dermatitis and air pollution via induction of the neurotrophic factor artemin. *Nat Immunol*. 2017;18(1):64-73. DOI: 10.1038/ni.3614.
24. Ricci G, Bendandi B, Aiazzi R, Patrizi A, Masi M. Three years of Italian experience of an educational program for parents of young children affected by atopic dermatitis: improving knowledge produces lower anxiety levels in parents of children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(1):1-5. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2008.00813.x.
25. Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T et al. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ*. 2006;332(7547):933-938. DOI: 10.1136/bmj.332.7547.933.
26. Lambert J, Bostoen J, Geusens B, Bourgeois J, Boone J et al. A novel multidisciplinary educational programme for patients with chronic skin diseases: Ghent pilot project and first results. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1):57-63. DOI: 10.1007/s00403-010-1082-z.
27. Kupfer J, Gieler U, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J et al. Structured education program improves the coping with atopic dermatitis in children and their parents—a multicenter, randomized controlled trial. *J Psychosom Res*. 2010;68(4):353-358. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2009.04.014.
28. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):336-349. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.010.
29. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850-878. DOI: 10.1111/jdv.14888.
30. Patel RR, Vander Straten MR, Korman NJ. The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 2003;139:1184-1186. DOI: 10.1001/archderm.139.9.1184.
31. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38(4):441-446. DOI: 10.1038/ng1767.

32. McGirt LY, Beck LA. Innate immune defects in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:202-208. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.04.033.
33. Bao L, Zhang H, Chan LS. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAKSTAT.* 2013;2(3):e24137. DOI: 10.4161/jkst.24137.
34. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NM. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(5):425-437. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1298443.

Информация об авторах

О.Г. Елисютина, доктор медицинских наук, в.н.с., ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва.

А.О. Литовкина, аспирант, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва.

Е.В. Смольников, аспирант, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва.

О.В. Штырбул, врач аллерголог-иммунолог, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва.

Е.С. Феденко, доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением аллергии и иммунопатологии кожи, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва.

А.С. Дворников, доктор медицинских наук, зав. кафедрой дерматовенерологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва.

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования – О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко.
- Сбор и обработка материала – А.О. Литовкина, Е.В. Смольников, О.В. Штырбул, О.Г. Елисютина.
- Статистическая обработка данных – О.Г. Елисютина, А.О. Литовкина.
- Написание текста – О.Г. Елисютина, Е.В. Смольников, О.В. Штырбул.
- Редактирование – О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

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

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.