

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1389>

Возможности молекулярной аллергодиагностики в определении показаний к аллерген-специфической иммунотерапии аллергеном клещей домашней пыли и ее эффективность у больных атопическим дерматитом

© О.В. Штырбул¹, А.С. Дворников², М.Р. Хаитов¹, О.Г. Елисютина¹, Е.С. Феденко¹

¹ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России; г. Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; г. Москва, Российская Федерация

ОБОСНОВАНИЕ: Атопический дерматит (АтД) – широко распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи, в развитии которого принимают участие сложные генетические и иммунные механизмы, факторы окружающей среды, в первую очередь аллергены. Эффективным методом лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), которая воздействует на все патогенетически значимые звенья аллергического процесса. Известно, что в результате АСИТ формируется снижение тканевой чувствительности к аллергену, снижается неспецифическая тканевая гиперреактивность, уменьшается интенсивность аллергического воспаления, что свидетельствует в пользу перестройки клеточного ответа с Th2- на Th1-ответ с соответствующим изменением цитокинового профиля. В настоящее время опубликованы десятки научных работ, посвященных изучению эффективности и безопасности подкожной и сублингвальной АСИТ при АтД; вместе с тем вопрос о целесообразности ее назначения до сих пор остается нерешенным.

ЦЕЛЬ: Оценить эффективность аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) аллергенами клещей домашней пыли (КДП), назначенной больным атопическим дерматитом (АтД) с учетом результатов молекулярной аллергодиагностики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Исследование проведено как проспективное сравнительное открытое, включены 32 пациента с АтД (20 детей и 12 взрослых), у 90,6% диагностированы сопутствующие респираторные аллергические заболевания. Молекулярная аллергодиагностика выполнена с применением технологии микрочипов с иммобилизованными на твердой фазе очищенными природными или рекомбинантными компонентами аллергенов (Immuno-Solid phase Allergen Chip, ISAC) для количественного определения аллерген-специфических IgE (asIgE) против 112 аллергенных молекул из 51 источника аллергенов в одном исследовании [ImmunoCAP ISAC (ThermoFisher, Phadia, Uppsala, Швеция)]. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от профиля молекулярной сенсibilизации: с наличием или отсутствием asIgE к мажорным аллергенам КДП *D. farinae* и/или *D. pteronyssinus* Der p 1 (p 2) и/или Der f 1 (f 2). Для проведения АСИТ использовали водно-солевые аллергены *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* производства ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова (Россия). Всем пациентам проведено три последовательных курса АСИТ аллергенами клещей домашней пыли по ускоренной схеме в течение 3 лет. Для оценки тяжести течения заболевания были использованы индексы SCORAD, исследовательская глобальная оценка (Investigator's Global Assessment – IGA), дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ).

РЕЗУЛЬТАТЫ: После проведения трех последовательных курсов АСИТ аллергеном КДП пациенты, имеющие сенсibilизацию к мажорным аллергенам *D. farinae* и/или *D. pteronyssinus* Der p 1 (f 1) и/или Der p 2 (f 2), чаще достигали значительного уменьшения выраженности симптомов АтД на основании оценки индекса SCORAD (ОШ 3,929, ДИ 95%: 0,879; 17, 56) и значения IGA (1 или 0 после проведения трех курсов АСИТ, ОШ 3,556, ДИ 95% 0,730–17,324) и оценивали эффективность АСИТ как отличную и хорошую по сравнению с пациентами без сенсibilизации к этим компонентам. Медиана и интерквартильный размах показателя ДИКЖ до лечения в группе 1 составили 17 [14; 20] баллов, в группе 2 – 14 [12; 18] баллов, после 3-го курса АСИТ: 6 [2; 10] и 8 [3; 10] баллов в группах 1 и 2 соответственно. Нежелательные явления на фоне проводимой терапии были редки, частота их встречаемости значимо не различалась в обеих группах.

Для корреспонденции

Елисютина Ольга Гурьевна,
Российская Федерация, 115522, г. Москва,
Каширское ш., д. 24.
E-mail: el-olga@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>

For correspondence

Olga G. Elisyutina,
24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522,
Russian Federation.
E-mail: el-olga@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>

Статья поступила 22.05.2020 г.
Received: 22.05.2020.

Принята к печати 24.06.2020 г.
Accepted: 24.06.2020.

Рекомендована к публикации
Е.И. Гребенченко

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: АСИТ аллергенами КДП является эффективным и безопасным методом лечения пациентов с АтД. Определение молекулярного спектра сенсибилизации к компонентам КДП позволяет обосновать показания и прогнозировать эффективность АСИТ.

Ключевые слова: atopический дерматит, молекулярная алергодиагностика, аллерген-специфическая иммунотерапия, клещи домашней пыли

Для цитирования: Штырбул О.В., Дворников А.С., Хаитов М.Р., Елисютина О.Г., Феденко Е.С. Возможности молекулярной алергодиагностики в определении показаний к аллерген-специфической иммунотерапии аллергеном клещей домашней пыли и ее эффективность у больных atopическим дерматитом // *Российский Алергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 3. С. 82–92. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1389>

Molecular allergodiagnosics capabilities in determining the indications for allergen-specific immunotherapy with house dust mites allergen and its effectiveness in atopic dermatitis patients

© O.V. Shtyrbul¹, A.S. Dvornikov², M.R. Khaitov¹, O.G. Elisyutina¹, E.S. Fedenko¹

¹ NRCI Institute of Immunology FMBA of Russia; Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: Atopic dermatitis (AD) is a widespread chronic inflammatory skin disease, in the development of which complex genetic and immune mechanisms, environmental factors, allergens, are involved. An effective method of treating IgE-mediated allergic diseases is allergen-specific immunotherapy (ASIT), which affects all pathogenetically significant links of the allergic process. It is known that as a result of ASIT tissue sensitivity to an allergen, nonspecific tissue hyperreactivity and the intensity of allergic inflammation decrease, which testifies to the rearrangement of the cellular response from Th2 to Th1 with a corresponding change in the cytokine profile. Currently, dozens of scientific papers on the efficacy and safety of subcutaneous and sublingual ASIT in AD have been published; however, the question of the advisability of its appointment still remains unresolved.

AIM: To investigate the ASIT with house dust mite (HDM) allergens efficacy in AD patients, considering the results of molecular allergy diagnosis.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted as a prospective comparative open study, including 32 patients with AD (20 children and 12 adults), 90.6% were diagnosed with concomitant respiratory allergic diseases. Molecular allergodiagnosics was performed using microchip technology with purified natural or recombinant allergen components immobilized in the solid phase (Immuno-Solid phase Allergen Chip, ISAC) to quantify allergen-specific IgE (asIgE) against 112 allergen molecules from 51 allergen sources in one study (ImmunoCAP ISAC (ThermoFisher, Phadia, Uppsala, Sweden). Patients were divided into two groups depending on the profile of molecular sensitization: with the presence or absence of asIgE to the major allergens of *D. farinae* and/or *D. pteronyssinus* Der p 1 (p 2) and/or Der f 1 (f 2). All patients passed three consecutive courses of subcutaneous ASIT with water-salted HDM allergens produced by I.I. Mechnikov Biomed (Russia) under an accelerated scheme for 3 years. To assess the severity of the disease, the SCORAD indices, the Investigator's Global Assessment (IGA), and the dermatological quality of life index (DLQI) were used.

RESULTS: Patients with sensitization to major allergens of *D. farinae* and/or *D. pteronyssinus* Der p 1 (f 1) and/or Der p 2 (f 2) more often achieved a significant improvement of AD symptoms according to the SCORAD index (OR 3.929, 95% CI: 0.879; 17.56), as well as they more often achieved IGA values of 1 or 0 after three courses of ASIT (OR 3.556, CI 95% 0.730–17.324) and more often assessed the effectiveness of ASIT as excellent and good in comparison with patients without sensitization to these components. The median and interquartile range of the DLQI index before treatment in group 1 was 17 [14; 20] points, in group 2 – 14 [12; 18], after the 3rd course of ASIT: 6 [2; 10] and 8 [3; 10] points in groups 1 and 2, respectively. Adverse events were rare, their frequency did not significantly differ in both groups.

CONCLUSION: ASIT with HDM allergens is an effective and safe method of treatment of AD patients. Determination of the molecular spectrum of sensitization to HDM allergens components allows to justify the indications and predict the effectiveness of ASIT.

Keywords: atopic dermatitis, molecular allergy diagnosis, allergen specific immunotherapy, house dust mites

For citation: Shtyrbul O.V., Dvornikov A.S., Khaitov M.R., Elisyutina O.G., Fedenko E.S.. Molecular allergodiagnosics capabilities in determining the indications for allergen-specific immunotherapy with house dust mites allergen and its effectiveness in atopic dermatitis patients. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3):82–92. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1389>

Атопический дерматит (АтД) — широко распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи, в развитии которого принимают участие сложные генетические и иммунные механизмы, факторы окружающей среды, в первую очередь аллергены. АтД существенно влияет на качество жизни больных, нередко приводя к инвалидизации. Многочисленные исследования подтверждают роль сенсibilизации к таким аллергенам, как клещи домашней пыли (КДП), пыльца растений, грибы-микроорганизмы [1–3], причем у большинства больных формируется поливалентная сенсibilизация к широкому спектру аллергенов. Эффективным методом лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), которая воздействует на все патогенетически значимые звенья аллергического процесса. Известно, что в результате АСИТ формируется снижение тканевой чувствительности к аллергену, снижается неспецифическая тканевая гиперреактивность, уменьшается интенсивность аллергического воспаления, что свидетельствует в пользу перестройки клеточного ответа с Th2- на Th1-ответ с соответствующим изменением цитокинового профиля [4]. Применение АСИТ при АтД активно дискутируется в научной среде аллергологов и дерматологов. В настоящее время опубликованы десятки научных работ, посвященных изучению эффективности и безопасности подкожной и сублингвальной АСИТ при АтД [5–10]; вместе с тем вопрос о целесообразности ее назначения до сих пор остается нерешенным. АСИТ — это дорогостоящее лечение, которое проводится обычно на протяжении нескольких лет; определение показаний к такой терапии, правильный отбор пациентов и точное определение причинно-значимых аллергенов — необходимые факторы эффективности лечения. Ключевым аспектом АСИТ является «специфичность», что подразумевает изменение иммунного ответа на тот аллерген, которым было проведено лечение, поэтому точное определение причинно-значимого аллергена, вызывающего симптомы АтД, — необходимое условие для назначения АСИТ. При аллергическом рините (АР), бронхиальной астме (БА), а также при легком течении АтД проведения традиционного аллергологического обследования, включающего сбор аллергологического анамнеза, постановку кожных тестов с экстрактами аллергенов, при показаниях — провокационных тестов бывает достаточно для достижения этой цели [11]. В некоторых случаях определение причинно-значимого аллергена вызывает сложности. Так, у больных с хроническим рецидивирующим течением АтД, когда проведение традиционного аллергообследования невозможно по причине перманентного обострения заболевания, а также в случаях расхождения данных анамнеза и результатов кожного тестирования определить причин-

но-значимый аллерген традиционными методами затруднительно. Такая же ситуация прослеживается и с аллергией на пищевые продукты, в особенности среди детей с тяжелым АтД, когда употребление большого числа продуктов питания вызывает тяжелейшие обострения заболевания. В таких случаях определить с высокой степенью вероятности именно тот или те пищевые аллергены, влияющие на течение болезни у конкретного больного, с использованием традиционных методов невозможно.

Подобная ситуация прослеживается и у пациентов с АтД, сенсibilизированных к КДП. Клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* содержит несколько аллергенных белков, наиболее важное клиническое значение имеют Der p 1, Der p 2, Der p 5, Der p 7, Der p 21 и Der p 23, сенсibilизация к которым наиболее часто ассоциирована с клиническими проявлениями аллергических заболеваний. Диагностические и лечебные экстракты аллергенов КДП различаются по содержанию главных аллергенов и, как правило, стандартизированы только по Der p 1 и Der p 2 [12]. Однако в клинической практике пациенты не всегда сенсibilизированы к мажорным аллергенам, оказалось, что сенсibilизация к определенным молекулам аллергенов и их сочетаниям может быть ассоциирована с различными клиническими проявлениями аллергии. Показано, что молекулы КДП Der p 11 и Der p 18, которые являются компонентами тел клещей, чаще распознаются asIgE у больных 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 [13]. Аллергологи в своей практике нередко встречаются с ситуацией, когда у пациента с АтД результат кожных тестов положительный с диагностическим экстрактом КДП, при лабораторной диагностике определяются asIgE к экстрактам КДП, а при проведении молекулярной аллергодиагностики (МА) с использованием ISAC определяются asIgE к тропомиозину Der p 10, а не к мажорным аллергенам Der p 1, 2/Der f 1, 2. Это может быть обусловлено перекрестной реактивностью к тропомиозину из других источников, а не истинной сенсibilизацией к КДП. При таком результате диагностики АСИТ аллергеном КДП будет скорее всего неэффективной [14]. Более того, неэффективность АСИТ может быть обусловлена и качеством аллергенов: не все коммерческие экстракты однородны по составу и количеству мажорных аллергенов и по уровню белка, их концентрация может варьировать от низких до высоких значений [12]. Определение на молекулярном уровне аллергенов, к которым вырабатываются asIgE, позволяет подобрать индивидуальные лечебные препараты для АСИТ, однако на практике пока это не всегда осуществимо.

Цель данного исследования заключалась в оценке эффективности АСИТ аллергенами КДП у больных АтД с учетом результатов МА.

Материалы и методы

Исследование проведено как проспективное открытое сравнительное.

Критерии включения в исследование:

- мужчины или женщины в возрасте от 5 до 60 лет;
- подтвержденный диагноз АтД в соответствии с общепринятыми международными критериями [15] с или без респираторных проявлений аллергии – АР и/или БА;
- подтвержденная сенсibilизация к аллергенам КДП на основании данных анамнеза, результатов кожного тестирования и/или наличия asIgE к экстрактам аллергенов КДП;
- наличие результатов исследования ISAC ImmunoCAP;
- проведение не менее трех последовательных завершённых курсов АСИТ водно-солевыми растворами аллергенов КДП по ускоренной схеме в течение 3 лет.

Критерии исключения из исследования:

- неспособность пациента или его законных представителей адекватно воспринять инструкцию исследователя по процедуре исследования;
- тяжелые соматические заболевания в анамнезе (тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, почечная и/или печеночная недостаточность, онкологические заболевания);
- несогласие пациента на участие в исследовании.

Методы аллергологического обследования

Аллергологическое обследование включало:

1. Сбор аллергологического анамнеза:
 - анамнез настоящего заболевания;
 - анамнез респираторных проявлений атопии;
 - семейный анамнез аллергических заболеваний;
 - фармакологический анамнез;
 - пищевой анамнез;
 - анамнез сопутствующей кожной инфекции и других очагов хронической инфекции.
2. Кожные рick-тесты со стандартными отечественными наборами бытовых, эпидермальных, пыльцевых и пищевых аллергенов производства объединения «Биомед» им. И.И. Мечникова. Рick-тесты осуществляли и оценивали согласно инструкциям по диагностическому использованию небактериальных аллергенов по общепринятой методике.
3. Количественное определение общего IgE в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем LabodiaХема (Швейцария – Россия).
4. МА выполнена с применением технологии микрочипов с иммобилизованными на твердой фазе очищенными природными или рекомбинантными компонентами аллергенов (Immuno-Solid phase Allergen Chip, ISAC), для количественного

определения asIgE против 112 аллергенных молекул из 51 источника аллергенов в одном исследовании (ImmunoCAP ISAC (ThermoFisher, Phadia, Uppsala, Швеция). Результаты теста определяются полуколичественно в стандартизованных единицах ISAC Standardized Units (ISU). Уровень asIgE $\geq 0,3$ ISU расценивают как положительный результат.

В течение четырех лет в период с 2016 по 2019 г. на базе отделения аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России были отобраны 32 пациента (20 детей и 12 взрослых) в соответствии с критериями включения и критериями исключения. Средний возраст и стандартное отклонение составили $18,28 \pm 12,85$ года. У 8 из 32 больных (у 7 детей и 1 взрослого) отмечалось легкое течение АтД, средняя степень тяжести – у 6 больных (4 детей и 2 взрослых) и тяжелое течение заболевания диагностировано у 18 больных (9 детей и 9 взрослых).

У 29 (90,6%) больных диагностированы сопутствующие респираторные аллергические заболевания (АЗ): АР у 29 (90,6%) больных и у 12 (37,5%) атопическая БА в сочетании с АР. При аллергологическом обследовании у всех пациентов подтверждена сенсibilизация к бытовым аллергенам: КДП *D. farinae* и/или *D. pteronyssinus*. У 31 (96,9%) больного выявлено повышение уровня общего IgE ($Me 1495 [Q_1 422; Q_3 3910]$).

Для определения молекулярных показаний к назначению АСИТ и оценки ее эффективности пациентов разделили на 2 группы в зависимости от профиля молекулярной сенсibilизации: с наличием или отсутствием asIgE к мажорным аллергенам клещей домашней пыли *D. farinae* и/или *D. pteronyssinus* Der p 1 (f1) и/или Der p 2 (f2) (рис. 1).

До начала АСИТ всем пациентам было проведено лечение обострения АтД, подобрана наружная терапия – топическими глюкокортикостероидами (ТГКС), топическими ингибиторами кальциневрина (ТИК), эмоленты. Также допускалось применение антигистаминных препаратов в рекомендованных для детей и взрослых терапевтических дозах.

Для проведения АСИТ применяли водно-солевые аллергены *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* производства ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова (Россия). Препараты представляют собой водно-солевой раствор белково-полисахаридных комплексов, выделенных из клещей *Dermatophagoides pteronyssinus* или *Dermatophagoides farinae* адсорбцией на бензойной кислоте. АСИТ проводилась больным АтД в период клинической или медикаментозной ремиссии ускоренным методом в условиях стационара по ранее разработанной схеме, утвержденной в инструкции по медицинскому применению препарата.

Всем пациентам проведено три курса АСИТ аллергенами КДП по ускоренной схеме в течение трех лет подряд.

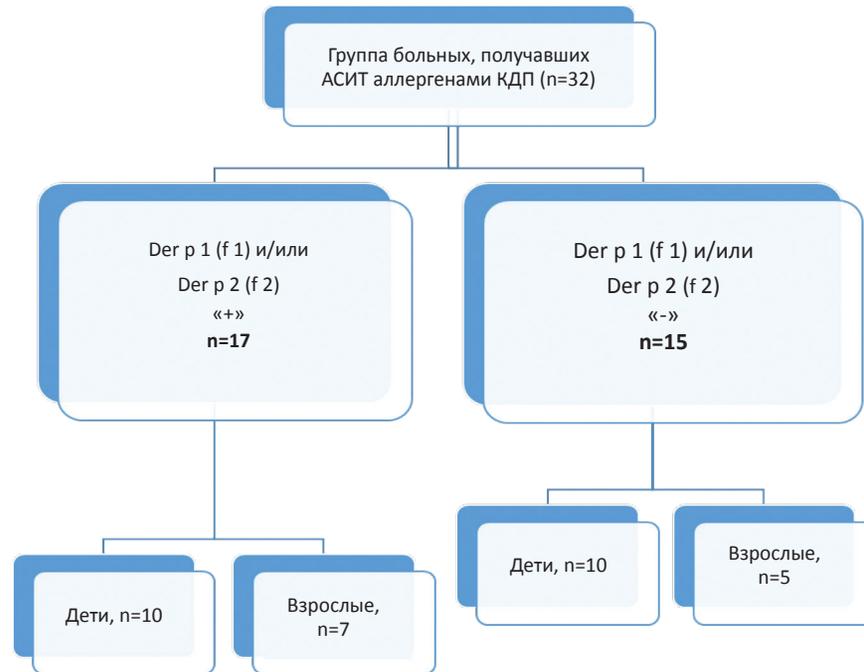


Рис. 1. Распределение больных АтД (n=32), получавших АСИТ аллергенами клещей домашней пыли, в зависимости от профиля молекулярной сенсибилизации и возраста

Для оценки тяжести течения заболевания нами использованы наиболее часто применяющиеся в научно-клинической 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. Кроме того, проводилась оценка частоты обострений АтД за 1 год. При этом оценивалось среднее число рецидивов обострений АтД в каждой исследуемой группе.

2. Исследовательская глобальная оценка (Investigator's Global Assessment – IGA). Тяжесть поражения кожных покровов оценивают по 5-балльной шкале, где 0 баллов соответствует отсутствию высыпаний, а 4 балла – наиболее интенсивным высыпаниям [17].

3. Оценка дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) у взрослых и детей. Пациенты или их законные представители самостоятельно заполняли специальный опросник, который широко применяется в дерматологии и валидизирован для оценки влияния дерматологического заболевания на качество жизни больного. Опросник состоит из 10 вопросов, для каждого ответа предусмотрены баллы от 0 до 3. Вопросы различаются в опросниках для детей и взрослых. Интерпретация индекса: 0–1 балл – АтД не оказывает эффекта на жизнь пациента; 2–5 баллов – АтД оказывает небольшой

эффект на жизнь пациента; 6–10 баллов – АтД оказывает умеренный эффект на жизнь пациента; 11–20 баллов – АтД оказывает очень сильный эффект на жизнь пациента; 21–30 баллов – АтД оказывает чрезвычайно сильный эффект на жизнь пациента [18].

Также мы оценивали следующие показатели на фоне лечения.

- Оценка потребности в медикаментозной терапии по 4-балльной шкале – от 0 до 3 баллов:
0 баллов – нет потребности в медикаментах;
1 балл – применение препарата 1–2 раза в месяц;
2 балла – применение препарата 1–2 раза в неделю;
3 балла – ежедневный прием препарата.

Отдельно оценивали потребность в применении антигистаминных препаратов и топических ГКС. Также проводилась оценка числа пациентов, отказавшихся от применения ТГКС после лечения.

- Общая оценка пациентом эффективности проведенной терапии.

- Пациент заполнял специальную анкету, отвечая на вопрос «Как Вы оцениваете свое состояние после последнего посещения врача?».

- Полное улучшение состояния – улучшение 100% – «5 баллов».
- Отличное состояние – улучшение 75–99% – «4 балла».
- Хорошее состояние – улучшение 50–74% – «3 балла».
- Удовлетворительное состояние – улучшение 25–49% – «2 балла».

- Незначительное улучшение – улучшение 1–24% – «1 балл».
- Без изменений – улучшение 0% – «0 баллов».
- Состояние ухудшилось – «–1 балл».

Оценку индексов проводили четырежды: до первого, второго и третьего курса лечения и через 6–8 мес после третьего курса АСИТ.

Статистический анализ

Для описания выборочного распределения количественных признаков использовали следующие показатели: медиана (Me) и верхний (Q₁) и нижний квартили (Q₃) (интерквартильный размах). Группы сравнивали с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни для сравнения показателей между двумя независимыми группами. Отношение шансов OR приведено с 95% доверительным интервалом (ДИ). Обработку полученных результатов проводили с использованием программ Statistica версия 12.0 и SPSS Statistics версия 17.0.

Результаты

В результате АСИТ аллергенами КДП у большинства пациентов обеих исследуемых групп было достигнуто значительное улучшение течения АтД: уменьшилась интенсивность и количество высыпаний, кожного зуда, частота рецидивов заболевания; улучшилось качество жизни. На рис. 2–5 представлено изменение индексов SCORAD, IGA, частоты рецидивов АтД, ДИКЖ.

На протяжении трех лет лечения у большинства пациентов обеих групп отмечалась положительная динамика состояния кожных покровов с улучшением различной степени выраженности. На рис. 2 представлено число пациентов, у которых отмечено снижение индекса SCORAD на 75% (SCORAD 75) на фоне лечения. После 3-го курса АСИТ у 10 (58,8%)

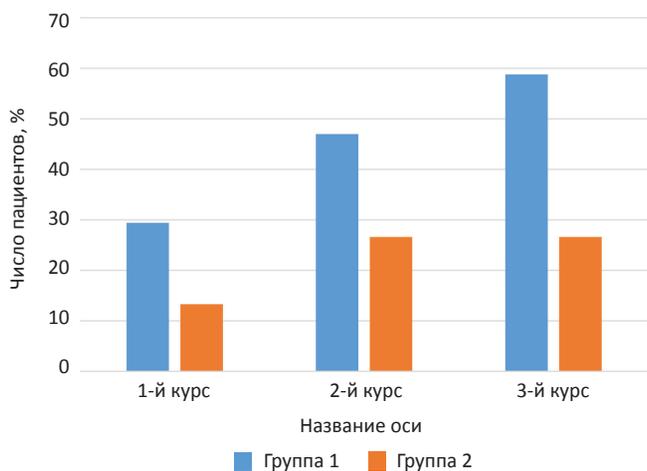


Рис. 2. Число пациентов, достигших улучшения по индексу SCORAD на 75% на фоне проведения АСИТ аллергенами КДП

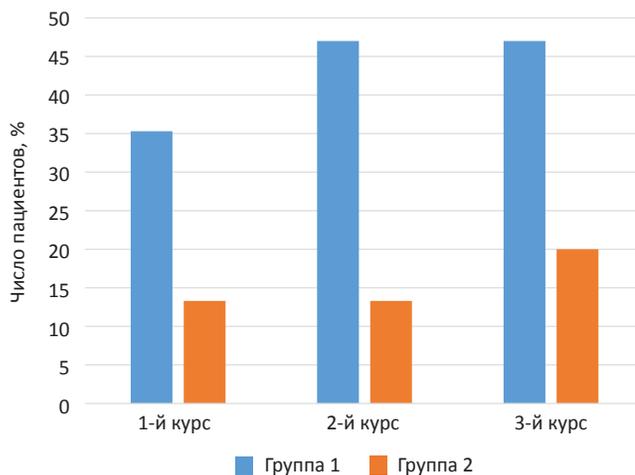


Рис. 3. Число пациентов, достигших значения IGA 0 или 1 на фоне проведения АСИТ аллергенами клещей домашней пыли

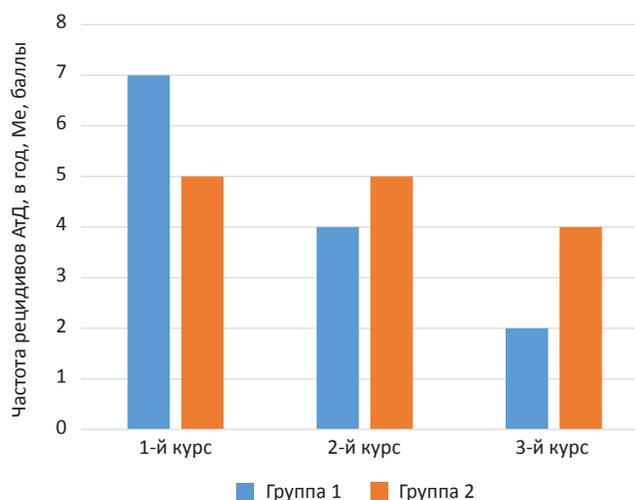


Рис. 4. Изменение медианы частоты рецидивов АтД в год у пациентов групп 1 и 2 на фоне лечения АСИТ аллергенами КДП

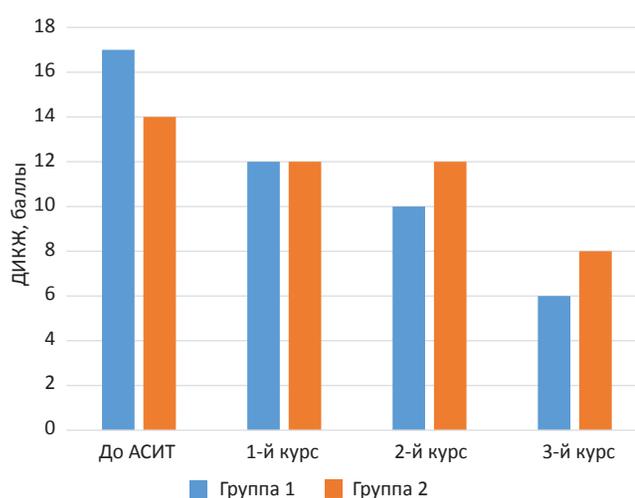


Рис. 5. Изменение индекса ДИКЖ (Me) на фоне проведения АСИТ у пациентов групп 1 и 2

больных в группе 1 и у 4 (26,6%) больных в группе 2 было достигнуто это значение. Таким образом, пациенты, имеющие сенсibilизацию к мажорным аллергенам *D. farinae* и/или *D. pteronyssinus* Der p 1 (f1) и/или Der p 2 (f2), чаще достигали значительно-го уменьшения клинических проявлений АтД (ОШ 3,929, ДИ 95%: 0,879; 17, 56).

Такая же тенденция установлена при оценке показателя IGA: до начала проведения АСИТ достоверных статистических различий между группами выявлено не было, Ме [Q₁; Q₃] составляла исходно 2,5 [2; 4] и 3 [2; 4] соответственно. На фоне лечения отмечалось постепенное снижение медианы данного показателя в обеих группах, при этом число пациентов, которые достигли значения 1 или 0 после проведения трех курсов АСИТ, было выше в группе 1, чем в группе 2: 8 (47%) и 3 (20%) соответственно (ОШ 3,556, ДИ 95% 0,730–17,324).

На рис. 3 представлена динамика изменения данного показателя на фоне проведения АСИТ.

антигистаминных препаратах, достоверных различий между группами не выявлено.

Также проводилась оценка пациентом эффективности проведенной терапии по 7-балльной шкале, где 5 баллов расценивали как полное улучшение состояния (100%), а ухудшение состояния как – 1.

В табл. 1 представлено распределение пациентов (%) обеих групп в зависимости от общей оценки эффективности проведенной терапии до и на фоне АСИТ.

Таким образом, после 3-го курса АСИТ большинство пациентов из группы 1 оценивали эффект от проведенного лечения как хороший, отличный, и как полное улучшение – 10 (58,8%) пациентов, в то время как в группе 2 число таких пациентов было всего 6 (40%) ОШ 2,143, ДИ 95% 0,521–8,814.

Помимо эффективности оценивали также безопасность АСИТ у наших пациентов на основании частоты развития и характера нежелательных явлений. Как известно, при проведении АСИТ в ответ

Таблица 1. Результаты оценки эффективности АСИТ у пациентов с АтД (n=32)

Группы больных, число больных, n (%)	Общая оценка эффективности АСИТ, баллы						
	5 Полное улучшение состояния	4 Отличное состояние	3 Хорошее состояние	2 Удовлетворительное состояние	1 Незначительное улучшение	0 Без изменений	-1 Состояние ухудшилось
После 1-го курса АСИТ							
Группа 1	0	1 (5,8)	5 (29,4)	4 (23,5)	3 (17,6)	2 (11,8)	1 (5,8)
Группа 2	0	0	4 (26,7)	6 (40)	4 (26,7)	1 (6,7)	0
После 2-го курса АСИТ							
Группа 1	0	3 (17,6)	2 (11,8)	4 (23,5)	6 (35,3)	2 (11,8)	0
Группа 2	0	3 (20)	4 (26,7)	2 (13,3)	4 (26,7)	2 (13,3)	0
После 3-го курса АСИТ							
Группа 1	1(5,8)	5 (29,4)	4 (23,5)	4 (23,5)	3 (17,6)	0	0
Группа 2	0	3 (20)	3 (20)	5 (33,3)	2 (13,3)	2 (13,3)	0

В течение трехлетнего периода лечения у большинства больных отмечено не только улучшение состояния кожных покровов, но и снижение числа рецидивов заболевания в год. На рис. 4 показаны медианы частоты рецидивов в течение 1-го, 2-го и 3-го года наблюдения у пациентов обеих групп, получавших АСИТ.

Также мы оценивали влияние проводимой терапии на качество жизни детей и взрослых, страдающих АтД. Для этого оценивали ДИКЖ для детей и взрослых. Пациенты обеих групп отмечали улучшение качества жизни в течение периода наблюдения, достоверных различий между группами до и на фоне лечения не выявлено (см. рис. 5).

На фоне проведения АСИТ у большинства больных отмечалось уменьшение потребности в ТГКС и

на введение аллергена могут развиваться нежелательные побочные эффекты в виде местных или системных реакций. Местные реакции отмечались у большинства больных и выражались покраснением, зудом, отеком в месте инъекции аллергена. Местные реакции разрешались самостоятельно в течение суток. При наличии выраженных местных реакций мы изменяли схему введения аллергена, увеличивая промежутки между очередными инъекциями, и дополнительно назначали H₁-антигистаминные препараты 2-го поколения, применение которых не влияет на эффективность АСИТ. Системные реакции развивались редко, в течение нескольких минут после инъекции аллергена и в редких случаях – спустя 30 мин. При проведении АСИТ у наших пациентов не отмечалось тяжелых системных

реакций, легкие системные реакции проявлялись заложенностью носа, чиханием, зудом в носу, зудом век, покраснением глаз, слезотечением, першением в горле, сухим кашлем. Также у 2 пациентов было отмечено появление головной боли, повышение температуры тела до субфебрильных цифр (табл. 2).

контролируемых исследований, в которых в общей сложности приняли участие 385 человек. Установлено, что АСИТ оказывает значительное положительное влияние на пациентов с АтД (ОШ 5,35; 95% ДИ 1,61–17,77), АСИТ продемонстрировала значительную эффективность при длительном ле-

Таблица 2. Нежелательные явления у пациентов группы 1 и группы 2 при проведении АСИТ аллергенами КДП

Нежелательные явления	Число пациентов (абсолютное значение и %) с нежелательными явлениями	
	Группа 1 Der p 1 (f 1) и/или Der p 2 (f 2) «+» n=17	Группа 2 Der p 1 (f 1) и/или Der p 2 (f 2) «-» n=15
Местные реакции	10 (58,8)	8 (53,3)
Системные реакции		
Заложенность носа	2 (11,7)	1 (6,7)
Слезотечение, зуд глаз	2 (11,7)	1 (6,7)
Зуд кожи	4 (23,5)	5 (33,3)
Головная боль	1 (5,9)	0
Повышение температуры тела до субфебрильных значений	1 (5,9)	0

Таким образом, пациенты, имеющие сенсibilизацию к мажорным аллергенам *D. farinae* и/или *D. pteronyssinus* Der p 1 (f 1) и/или Der p 2 (f 2), чаще достигали значительного улучшения клинических проявлений АтД по индексу SCORAD (ОШ 3,929, ДИ 95%: 0,879; 17, 56); чаще достигали значения IGA 1 или 0 после проведения трех курсов АСИТ (ОШ 3,556, ДИ 95% 0,730–17,324). Кроме того, пациенты с сенсibilизацией к мажорным аллергенам *D. farinae* и/или *D. pteronyssinus* Der p 1 (f 1) и/или Der p 2 (f 2) чаще оценивали эффективность АСИТ как отличную и хорошую по сравнению с пациентами без сенсibilизации к этим компонентам. Нежелательные явления на фоне проводимой терапии были редки, а их частота значимо не различалась в обеих группах.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования демонстрируют эффективность и безопасность АСИТ у больных АтД при условии доказанной сенсibilизации к аллергенам КДП. Литературные данные о применении этого метода при АтД противоречивы, в последние годы были опубликованы два систематических обзора, посвященные данной проблеме. В одном из них представлены данные мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных до декабря 2012 г., по эффективности АСИТ при АтД. Было проанализировано восемь рандомизированных

исследований (ОШ 6,42; 95% ДИ 1,31–7,48) и при тяжелом течении АтД (ОШ 3,13; 95% ДИ 1,31–7,48). Также показан более выраженный положительный эффект подкожной АСИТ (ОШ 4,27; 95% ДИ 1,36–13,39) по сравнению с сублингвальной. Результаты данного мета-анализа демонстрируют умеренный уровень доказательности эффективности АСИТ при АтД (2в) [19]. В 2016 г. представлен другой систематический обзор Cochrane [20], в котором проведен анализ работ по применению АСИТ при АтД, опубликованных до июля 2015 г. В анализ были включены только рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования с применением стандартизованных препаратов экстрактов аллергенов у больных АтД. Авторы проанализировали 12 таких исследований, в которых приняли участие 733 человека. 10 исследований посвящены АСИТ аллергенами КДП (6 исследований – подкожная АСИТ, 4 исследования – сублингвальная АСИТ) и 2 исследования – АСИТ пыльцевыми аллергенами. В трех исследованиях (208 пациентов) существенной разницы при оценке тяжести течения заболевания в исследуемых группах по сравнению с контрольными группами (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,45; 1,26) выявлено не было; разница между симптомами составляла 0,74 по 20-балльной шкале (95% ДИ 1,98; 0,50). В двух других исследованиях (85 участников), напротив, было выявлено существенное уменьшение симптомов АтД, что отразилось в уменьшении глобальной оценки тяжести АтД (ОШ 2,85; 95% ДИ 1,02; 7,96)

и шкалы интенсивности зуда, разница значений составила 4,20 по 10-балльной шкале (95% ДИ 3,69; 4,71). Проведение мета-анализа было ограничено из-за существенной неоднородности исследуемых групп. Существенных нежелательных явлений при проведении АСИТ при АтД описано не было. Доказательная база позволила рекомендовать АСИТ для лечения пациентов с АтД с доказанной сенсibilизацией к КДП и/или к пыльцевым аллергенам (уровень достоверности доказательств и убедительности рекомендаций – 2а, В) [15].

Важной особенностью исследований, проводимых в последние годы, является их направленность на разработку новых стратегий в условиях прецизионной медицины. Появление новых методов диагностики, определение специфических биомаркеров заболевания позволяет глубже понимать патогенетические механизмы АтД и разрабатывать персонализированные подходы к ведению пациентов. Очевидно, что АСИТ не может быть одинаково эффективна для всех больных, так как необходимы персонализированный подход к лечению АтД и разработка индивидуальной схемы лечения в зависимости от участия определенных иммунных механизмов в каждом конкретном случае. Тщательное выявление значимых специфических иммунологических и молекулярных аллергологических маркеров дает возможность заранее проводить отбор пациентов, которым необходимо проведение АСИТ, что может существенно повысить эффективность терапии и разработать персонализированные подходы к диагностике и лечению АтД. В нашем исследовании оценка эффективности АСИТ проводилась проспективно с учетом данных молекулярной аллергодиагностики, и наибольшая эффективность АСИТ установлена у больных, сенсibilизированных к мажорным аллергенам *D. farinae* (Der f 1, Der f 1) и/или *D. pteronyssinus* (Der p 1, Der p 2), однако АСИТ была достаточно эффективным методом лечения в обеих исследуемых группах. Объяснить этот феномен можно следующими причинами:

1. У пациентов обеих групп оказались положительные результаты аллергологического обследования с экстрактами аллергенов, но у пациентов группы 2 не выявлено сенсibilизации к мажорным компонентам аллергенов КДП *D. farinae* и/или *D. pteronyssinus* Der p 1 (f 1) и/или Der p 2 (f 2); возможно, у них присутствует сенсibilизация к еще одному мажорному аллергену Der p 23, который ранее не был доступен в тесте ISAC.

2. Коммерческие экстракты аллергенов могут содержать минорные и перекрестно-реагирующие компоненты, за счет действия которых мог быть также достигнут в какой-то мере положительный эффект АСИТ.

3. Комплекс мер в период проведения АСИТ, а именно длительный контроль за состоянием

больных, правильный уход за кожей, эффективная наружная терапия, выполнение элиминационных мероприятий, в том числе диет, позволяет контролировать процесс лечения, реагировать вовремя в случае ухудшения, что в целом приводит к стабильному положительному эффекту.

Заключение

Результаты нашего исследования подтверждают эффективность и безопасность АСИТ аллергенами КДП у больных с АтД и демонстрируют возможность использования молекулярных биомаркеров сенсibilизации к аллергенам КДП для прогноза эффективности АСИТ. Для более точного определения молекулярных показаний к АСИТ необходимо дальнейшее изучение и проведение двойных слепых рандомизированных исследований с участием контрольной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eller E., Kjaer H.F., Høst A., Andersen K.E., Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort // *Allergy*. 2009. Vol. 64. N. 7. P. 1023–1029. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01952.x
2. Schäfer T. The impact of allergy on atopic eczema from data from epidemiological studies // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 8. N. 5. P. 418–422. doi: 10.1097/ACI.0b013e32830e71a7
3. Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S., Roberts G., Muraro A, Sheikh A, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis // *Allergy*. 2014. Vol. 69. N. 8. P. 992–1007. doi: 10.1111/all.12423
4. Dhami S., Kakourou A., Asamoah F., Agache I., Lau S., Jutel M., et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis // *Allergy*. 2017. Vol. 72. N. 12. P. 1825–1848. doi: 10.1111/all.13208
5. Ring J. Successful hyposensitization treatment in atopic eczema: results of a trial in monozygotic twins // *Br J Dermatol*. 1982. Vol. 107. N. 5. P. 597–602. doi: 10.1111/j.1365-2133.1982.tb00412.x
6. Zachariae H., Cramers M., Herlin T., Jensen J., Kragballe K., Ternowitz T., et al. Non-specific immunotherapy and specific hyposensitization in severe atopic dermatitis // *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1985. Vol. 114. P. 48–54.
7. Glover M.T., Atherton D.J. A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema // *Clin Exp Allergy*. 1992. Vol. 22. N. 4. P. 440–446. doi: 10.1111/j.1365-2222.1992.tb00145.x
8. Bussmann C., Böckenhoff A., Henke H., Wölfel T., Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? // *J Allergy Clin Immunol*. 2006. Vol. 118. N. 6. P. 1292–1298. doi: 10.1016/j.jaci.2006.07.054
9. Darsow U., Forer I., Ring J. Allergen-specific immunotherapy in atopic eczema // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011. Vol. 11. N. 4. P. 277–283. doi: 10.1007/s11882-011-0194-7
10. Qin Y.E., Mao J.R., Sang Y.C., Li W.X. Clinical efficacy and compliance of sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides farinae* drops in patients with atopic dermatitis // *Int J Dermatol*. 2014. Vol. 53. N. 5. P. 650–655. doi: 10.1111/ijd.12302

11. Bousquet J, Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA²LEN and AllerGen) // *Allergy*. 2008. Vol. 63. N. Suppl 86. P. 8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
12. Valenta R., Karaulov A., Niederberger V., Zhernov Y., Elisyutina O., Campana R., et al. Allergen extracts for in vivo diagnosis and treatment of allergy: is there a future? // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018. Vol. 6. N. 6. P. 1845–1855.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2018.08.032
13. Resch Y., Michel S., Kabesch M., Lupinek C., Valenta R., Vrtala S. Different IgE recognition of mite allergen components in asthmatic and nonasthmatic children // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 136. N. 4. P. 1083–1091. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.024
14. Chen K.W., Zieglmayer P., Zieglmayer R., Lemell P., Horak F., Bunu C.P., et al. Selection of house dust mite-allergic patients by molecular diagnosis may enhance success of specific immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 143. N. 3. P. 1248–1252.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.048
15. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A., et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019. Vol. 33. N. 7. P. 1436. Corrected and republished from: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018. Vol. 32. N. 5. P. 657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
16. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis // *Dermatology*. 1993. Vol. 186. N. 1. P. 23–31. doi: 10.1159/000247298
17. Futamura M., Leshem Y.A., Thomas K.S., Nankervis H., Williams H.C., Simpson E.L. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: many options, no standards // *J Am Acad Dermatol*. 2016. Vol. 74. N. 2. P. 288–294. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.062
18. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use // *Clin Exp Dermatol*. 1994. Vol. 19. N. 3. P. 210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
19. Bae J.M., Choi Y.Y., Park C.O., Chung K.Y., Lee K.H. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 132. N. 1. P. 110–117. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.044
20. Tam H., Calderon M.A., Manikam L., Nankervis H., Garcia Núñez I., Williams H.C., et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema: a Cochrane systematic review // *Allergy*. 2016. Vol. 71. N. 9. P. 1345–1356. doi: 10.1111/all.12932
- in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992–1007. doi: 10.1111/all.12423
4. Dhimi S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(12):1825–1848. doi: 10.1111/all.13208
5. Ring J. Successful hyposensitization treatment in atopic eczema: results of a trial in monozygotic twins. *Br J Dermatol*. 1982;107(5):597–602. doi: 10.1111/j.1365-2133.1982.tb00412.x
6. Zachariae H, Cramers M, Herlin T, Jensen J, Kragballe K, Ternowitz T, et al. Non-specific immunotherapy and specific hyposensitization in severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1985;114:48–54.
7. Glover MT, Atherton DJ. A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 1992;22(4):440–446. doi: 10.1111/j.1365-2222.1992.tb00145.x
8. Bussmann C, Böckenhoff A, Henke H, Wölfel T, Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(6):1292–1298. doi: 10.1016/j.jaci.2006.07.054
9. Darsow U, Forer I, Ring J. Allergen-specific immunotherapy in atopic eczema. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(4):277–283. doi: 10.1007/s11882-011-0194-7
10. Qin YE, Mao JR, Sang YC, Li WX. Clinical efficacy and compliance of sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides farinae* drops in patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2014;53(5):650–655. doi: 10.1111/ijd.12302
11. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA²LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
12. Valenta R, Karaulov A, Niederberger V, Zhernov Y, Elisyutina O, Campana R, et al. Allergen extracts for in vivo diagnosis and treatment of allergy: is there a future? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):1845–1855.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2018.08.032
13. Resch Y, Michel S, Kabesch M, Lupinek C, Valenta R, Vrtala S. Different IgE recognition of mite allergen components in asthmatic and nonasthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):1083–1091. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.024
14. Chen KW, Zieglmayer P, Zieglmayer R, Lemell P, Horak F, Bunu CP, et al. Selection of house dust mite-allergic patients by molecular diagnosis may enhance success of specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):1248–1252.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.048
15. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019. Vol. 33. N. 7. P. 1436. Corrected and republished from: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018. Vol. 32. N. 5. P. 657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
16. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23–31. doi: 10.1159/000247298
17. Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: many op-

REFERENCES

- tions, no standards. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(2):288–294. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.062
18. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
19. Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):110–117. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.044
20. Tam H, Calderon MA, Manikam L, Nankervis H, Garcia Núñez I, Williams HC, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema: a Cochrane systematic review. *Allergy.* 2016;71(9):1345–1356. doi: 10.1111/all.12932

Информация об авторах / Information about the authors

Штырбул Ольга Владимировна, врач отделения аллергологии и иммунопатологии кожи, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.

E-mail: ovs-495@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8254-9715>

Дворников Антон Сергеевич, зав. кафедрой дерматовенерологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д.м.н. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

E-mail: dvornikov_as@rsmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>

Хайтов Муса Рахимович, директор ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н., профессор, член-корр. РАН. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

E-mail: mr.khaitov@nrcii.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>

Елисютина Ольга Гурьевна, в.н.с. отделения аллергологии и иммунопатологии кожи, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.

E-mail: el-olga@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>

Феденко Елена Сергеевна, зав. отделением аллергологии и иммунопатологии кожи, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н., профессор. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.

E-mail: efedks@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>

Olga V. Shtyrbul, allergologist – immunologist of Skin Allergy and Immunopathology Department, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD. Address: 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: ovs-495@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8254-9715>

Anton S. Dvornikov, head of the Department of Dermatovenereology, Pirogov Russian National Research Medical University, MD, PhD. Address: 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russian Federation.

E-mail: dvornikov_as@rsmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>

Musa R. Khaitov, Musa R. Khaitov, director of NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD, professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences. Address: 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: mr.khaitov@nrcii.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>

Olga G. Elisyutina, leading researcher of Skin Allergy and Immunopathology Department, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD. Address: 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: el-olga@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>

Elena S. Fedenko, head of Skin Allergy and Immunopathology Department, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD, professor. Address: 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: efedks@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования – О.В. Штырбул, А.С. Дворников, О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко; сбор и обработка материала – О.В. Штырбул, А.С. Дворников, О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко; написание текста – О.В. Штырбул, О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко; редактирование – Е.С. Феденко, М.Р. Хайтов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Информация об источниках финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author contributions

O.V. Shtyrbul, A.S. Dvornikov, O.G. Elisyutina, E.S. Fedenko conceptualized and designed the study. O.V. Shtyrbul, A.S. Dvornikov, O.G. Elisyutina, E.S. Fedenko contributed to data collection and interpretation of the results. O.V. Shtyrbul, O.G. Elisyutina, E.S. Fedenko drafted the manuscript. E.S. Fedenko, M.R. Khaitov edited the draft of the manuscript.

All authors were involved in the study and manuscript preparation and approved it before the publication.

Funding information

The study had no sponsorship.

Conflict of interest

All authors declare no conflicts of interest.