

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1588>

Значимость компонентной аллергодиагностики в определении показаний к аллергенспецифической иммунотерапии у больных атопическим дерматитом

О.Г. Елисютина^{1, 2}, Е.С. Феденко¹, Е.В. Смольников^{1, 2}, А.О. Литовкина^{1, 2}, О.В. Штырбул¹¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация² Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В статье представлены два клинических случая пациентов с атопическим дерматитом тяжёлого течения в сочетании с поливалентной сенсibilизацией, у которых стандартная наружная и системная терапия оказались недостаточно эффективными. Обоим пациентам проведена компонентная аллергодиагностика, что позволило выявить причинно-значимые компоненты аллергенов, сенсibilизация к которым оказывает влияние на течение атопического дерматита. На основании обследования были определены показания к аллергенспецифической иммунотерапии причинно-значимыми аллергенами. Проведённое лечение позволило достичь немедикаментозной ремиссии не только атопического дерматита, но и сопутствующих респираторных аллергических заболеваний.

Представленные нами случаи демонстрируют эффективность и безопасность аллергенспецифической иммунотерапии у пациентов с доказанной сенсibilизацией к причинно-значимым аллергенам на основании компонентной аллергодиагностики.

Ключевые слова: атопический дерматит; компонентная аллергодиагностика; аллергенспецифическая иммунотерапия; клинические случаи.

Как цитировать

Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Смольников Е.В., Литовкина А.О., Штырбул О.В. Значимость компонентной аллергодиагностики в определении показаний к аллергенспецифической иммунотерапии у больных атопическим дерматитом // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 4. С. 519–533. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1588>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1588>

The significance of component-resolved allergy diagnostics in atopic dermatitis patients when prescribing allergen-specific immunotherapy

Olga G. Elisyutina^{1, 2}, Elena S. Fedenko¹, Eugeny V. Smolnikov^{1, 2}, Alla O. Litovkina^{1, 2}, Olga V. Shtyrbul¹

¹ National Research Center — Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The paper presents clinical cases of patients with severe atopic dermatitis with polyvalent sensitization in an adult patient and in a pediatric patient. Standard topical and systemic therapy proved to be an insufficiently effective strategy in these patients. Both patients underwent component-resolved allergy diagnostics, which made it possible to identify the causally significant components of allergens, sensitization to which affects the course of atopic dermatitis. On the basis of the survey, indications for allergen-specific immunotherapy with causally significant allergens were determined. The treatment made it possible to achieve non-drug remission not only of atopic dermatitis but also of concomitant respiratory allergic diseases.

The cases demonstrate the efficacy and safety of allergen-specific immunotherapy in patients with proven sensitization to causally significant allergens based on component allergy diagnostics.

Keywords: atopic dermatitis; component-resolved allergy diagnostics; allergen specific immunotherapy; case reports.

To cite this article

Elisyutina OG, Fedenko ES, Smolnikov EV, Litovkina AO, Shtyrbul OV. The significance of component-resolved allergy diagnostics in atopic dermatitis patients when prescribing allergen-specific immunotherapy. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(4):519–533. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1588>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Атопический дерматит (АтД) — мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующее зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1–3]. Ключевым патогенетическим механизмом АтД является активация Т2-иммунного воспаления антигенами [4–6]. IgE-специфическая сенсibilизация к различным аллергенам считается одним из важнейших патогенетических механизмов АтД. Многие исследователи выделяют группу больных с IgE-зависимым механизмом развития АтД, у которых в дальнейшем реализуется атопический марш с последовательным появлением симптомов пищевой аллергии, АтД и респираторных аллергических заболеваний — ринита и астмы — на протяжении жизни [7–9]. В большинстве случаев у больных АтД развивается поливалентная сенсibilизация к широкому спектру аллергенов, однако не все аллергены являются патогенетически значимыми [10, 11].

Изучение связи IgE-сенсibilизации с клиническими проявлениями АтД является перспективным предметом изучения на пути определения эндотипов заболевания и разработки персонализированных подходов к терапии. Аллергологическое обследование больных АтД включает различные методы *in vivo* и *in vitro*, традиционные тесты (кожное тестирование с аллергенами, определение уровня аллергенспецифических IgE-антител), которые основаны на использовании экстрактов из аллергенов и неаллергенов молекул, полученных из источников аллергенов. В течение последних десятилетий были разработаны методы молекулярного клонирования, позволившие охарактеризовать молекулярную структуру множества аллергенов. Были получены рекомбинантные аллергены, что послужило предпосылкой для развития молекулярной компонентной алергодиагностики и разработки специальных алергочипов, с помощью которых возможно одновременно определять сенсibilизацию более чем к 100 аллергенов молекулам (технология ISAC ImmunoCAP) [12–14]. Молекулярная алергодиагностика стала доступной для врачей-клиницистов, и определение её места в общем алгоритме диагностики аллергических заболеваний, в том числе АтД, в особенности тяжёлого течения, является важной задачей современной аллергологии для разработки персонализированного подхода к выбору терапии.

Современная терапия АтД заключается в поэтапном ступенчатом подходе в зависимости от степени тяжести заболевания. Наружная терапия с применением эмоленов, топических глюкокортикостероидов (ГКС), топических ингибиторов кальциневрина используется на всех этапах лечения, однако не всегда бывает в полной мере эффективной. При среднетяжёлом и тяжёлом течении АтД, устойчивого к наружной терапии, показано назначение

системной, в том числе таргетной терапии. До недавнего времени выбор препаратов для системной терапии АтД ограничивался применением традиционных средств: системных ГКС, циклоспорина А и других препаратов с иммуносупрессивной активностью, применяемых *off label* (метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил и др.). В современных условиях появились новые эффективные препараты для системной таргетной терапии АтД — генно-инженерный биологический препарат дупилумаб и ингибиторы янус-киназ [15–17]. Таргетная терапия этими препаратами позволяет эффективно контролировать симптомы заболевания при условии постоянного режима использования в течение длительного времени, однако при её отмене симптомы АтД в большинстве случаев возобновляются. Ограничением для проведения таргетной терапии у ряда больных АтД являются коморбидные заболевания, нередко встречающиеся при этой патологии, такие как рецидивирующие вирусные и бактериальные инфекции, сопутствующие аутоиммунные заболевания, индивидуальная непереносимость, нарушение функции печени и почек [18–22]. В то же время алергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) причинно-значимыми аллергенами является единственным патогенетическим методом лечения, который может предотвратить прогрессирование заболевания и дальнейшее развитие атопического марша.

Механизмы АСИТ хорошо изучены и сводятся к снижению тканевой чувствительности к аллергену, снижению неспецифической тканевой гиперреактивности, уменьшению интенсивности аллергического воспаления, развитию толерантности, что свидетельствует в пользу перестройки клеточного ответа с Th₂ на Th₁ с соответствующим изменением цитокинового профиля [23–27]. В международной литературе опубликованы научные исследования, свидетельствующие о высокой эффективности и безопасности АСИТ у больных АтД разной степени тяжести, сенсibilизированных к ингаляционным аллергенам, в частности к клещам домашней пыли и пыльцевым аллергенам [24, 28–31], однако существующая доказательная база не позволяет сформулировать окончательные выводы о показаниях к проведению к АСИТ при АтД. Выявление специфических аллергических молекулярных биомаркеров АтД с помощью многокомпонентной молекулярной алергодиагностики позволяет точно определить причинно-значимые аллергены и разработать персонализированный подход к назначению АСИТ.

Ранее мы описывали клинические случаи тяжёлого течения АтД, при которых молекулярная алергодиагностика позволила определить эффективную персонализированную терапию [32]. В данной статье мы рассматриваем два клинических случая эффективной АСИТ у больных АтД тяжёлого течения, которая была назначена на основании результатов углублённого анализа данных анамнеза, клинической картины заболевания и результатов компонентной молекулярной алергодиагностики.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Клинический случай 1

Данный клинический пример иллюстрирует историю болезни больной В., 46 лет, находящейся под нашим наблюдением с 2013 года по настоящее время.

Из анамнеза. Первые проявления АтД были отмечены в возрасте 8 мес: ограниченные очаги гиперемии; шелушение кожи лица, сгибательных поверхностей конечностей. С возраста 1 года и до 11 лет отмечалось волнообразное течение АтД с обострениями в зимнее время года на фоне погрешностей в диете, стрессовых ситуаций. Наблюдалась педиатром, дерматологом; получала наружную терапию: ГКС, увлажняющие и смягчающие средства, внутрь антигистаминные препараты с временным неполным эффектом. С возраста 10 лет отмечает респираторные проявления аллергии: насморк, заложенность носа круглогодично с ухудшением в весеннее время; принимает антигистаминные препараты кратковременными курсами, с эффектом. С того же возраста появились эпизоды затруднённого дыхания на фоне острых респираторных вирусных инфекций. В 10 лет установлен диагноз бронхиальной астмы. В дальнейшем в течение многих лет эпизодов затруднённого дыхания не отмечала, постоянной базисной терапии заболевания не получала.

С 11 лет атопический дерматит принял более тяжёлое течение: короткие и неполные ремиссии; постоянно сохраняющийся интенсивный зуд кожи; распространение высыпаний на кожу туловища, всю поверхность кожи верхних и нижних конечностей. Получала наружную терапию ГКС с временным эффектом.

С 17 до 38 лет — непрерывно-рецидивирующее течение АтД. В 38 лет — тяжёлое обострение заболевания на фоне приёма антибактериальной терапии, фитопрепаратов по поводу геморрагического цистита. Проведены стационарное лечение обострения заболевания, курс лечения системными ГКС (преднизолон внутривенно суммарно 800 мг). После отмены преднизолона в течение 1–2 мес вновь стала отмечать прогрессирующее течение дерматита, потребовавшее возобновления системной терапии дексаметазоном парентерально (внутривенно и/или внутримышечно), курс 7 дней; далее самостоятельно применяла препарат по потребности в течение нескольких месяцев, от 2 до 5 раз/мес; также был проведён курс гепатопротекторной терапии (адеметионин в дозе 800 мг 1 раз/день перорально в течение 1 мес); продолжена наружная терапия.

В 39 лет на фоне перенесённой острой респираторной вирусной инфекции началось выраженное обострение АтД: распространённые высыпания, мокнутие, гиперемия кожи тела, интенсивный зуд, сопровождаемые субфебрильной температурой.

Семейный аллергологический анамнез отягощён: у матери — бронхиальная астма, у сына — атопический дерматит.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При первичном осмотре жалобы на интенсивный зуд кожи, распространённые высыпания, нарушение ночного сна. Состояние относительно удовлетворительное. Масса тела 79 кг, рост 167 см. Кожные покровы диффузно сухие. На коже шеи, лица, туловища, верхних и нижних конечностей обширные зоны гиперемии и шелушения, эритематозно-сквамозные и папулёзные высыпания, множественные экскориации, корки, лихенификация в области сгибов. Дыхание через нос умеренно затруднено. В лёгких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Число дыхательных движений 18/мин, артериальное давление 120/80 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 72/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Дизурических явлений нет. Сознание ясное. Контактна. Адекватна.

Индекс SCORAD 82,6 баллов; индекс исследовательской глобальной оценки (IGA) 3 балла. Частота рецидивов АтД в течение последних 12 мес — 8 раз. Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) 20 баллов.

При обследовании обращают на себя внимание следующие клинически значимые отклонения от референсных значений:

- 1) эозинофилия периферической крови до 10% ($0,8 \times 10^9$), остальные показатели в пределах референсных значений;
- 2) IgE общий 5980 МЕ/мл ($N < 130$ МЕ/мл).

Проведена компонентная аллергодиагностика (ImmunoCAP, ISAC): **аллергочип 112 компонентов аллергенов** (табл. 1). Кожное тестирование с аллергенами не проводилось из-за тяжести заболевания.

Показатели биохимического анализа крови, коагулограмма, уровни IgG, IgM, IgA без отклонений от нормы; данных за паразитарную инвазию и сопутствующие инфекционные заболевания не выявлено.

Диагноз

На основании данных анамнеза, клинической картины заболевания, результатов общеклинического и аллергологического обследования установлен диагноз: «Атопический дерматит, распространённая форма тяжёлого течения, осложнённый вторичной инфекцией, стадия обострения. Бронхиальная астма, атопическая форма, лёгкого течения, стадия ремиссии. Аллергический ринит, персистирующая форма. Сенсibilизация к бытовым, эпидермальным аллергенам, аллергенам пыльцы деревьев, сорных, злаковых трав».

Лечение

В связи с тяжёлым течением заболевания, потребностью в системной терапии ГКС, неэффективностью

Таблица 1. Результаты компонентной аллергодиагностики пациентки В. (представлены уровни специфических IgE >0,3 ISU-E)
Table 1. Results of component allergodiagnosics of patient V. (the levels of specific IgE >0.3 ISU-E)

Название аллергена	Группа аллергена	Значение, ISU-E	Класс реакции
<i>Главные специфические компоненты ингаляционных аллергенов</i>			
Свиной Сун d 1	Группа трав 1	0,9	Низкий
Тимофеевка Phl p 1	Группа трав 1	0,9	Низкий
Тимофеевка Phl p 4	Берберин бридж-энзим	3,2	Средний
Берёза Bet v 1	PR-10 протеин	30	Высокий
Ольха Aln g 1	PR-10 протеин	4,7	Средний
Японский кедр Cry j 1	Пектатлиаза	2,4	Средний
Амброзия Amb a 1	Пектатлиаза	1,2	Средний
Alternaria Alt a 1	Кислый гликопротеин	3,7	Средний
Клещ D. farinae Der f 1	Цистеинпротеаза	1,4	Средний
Клещ D. farinae Der f 2	Семейство NCP 2	3,5	Средний
Клещ D. pteronyssinus Der p 1	Цистеинпротеаза	1,8	Средний
Клещ D. pteronyssinus Der p 2	Семейство NCP 2	4,2	Средний
Кошка Fel d 1	Утероглобин	15	Высокий
Собака Can f 5	Аргинин-эстераза	3,6	Средний
Альтернария Alt a 1	Кислый гликопротеин	3,7	Средний
Аспергиллус Asp f 6	Мп супероксиддисмутаза	7,8	Средний
<i>Перекрёстно-реагирующие компоненты</i>			
Фундук Cor a 1.0401	PR-10 протеин	9	Средний
Яблоко Mal d 1	PR-10 протеин	15	Высокий
Арахис Ara h 8	PR-10 протеин	7,6	Средний
Сельдерей Api g 1	PR-10 протеин	1,8	Средний
Соя Gly m 4	PR-10 протеин	3,5	Средний
Тимофеевка Phl p 12	Профилин	9	Средний

проводимой терапии пациентке проведён курс лечебного плазмафереза с замещением растворами внутривенных иммуноглобулинов, подобрана наружная комбинированная терапия: такролимус 0,1% мазь 1 раз/день; мометазона фураат крем 0,1%; эомоленты в течение 14 дней. На фоне проведённой терапии отмечалось улучшение состояния кожных покровов (рис. 1, 2): значительно уменьшилась выраженность гиперемии, инфильтрации, шелушения; папулезные высыпания разрешились; интенсивность зуда значительно снизилась.

На основании результатов компонентной аллергодиагностики разработана персоналифицированная тактика ведения пациентки.

1. Учитывая данные анамнеза, наличие сопутствующего аллергического ринита, бронхиальной астмы, усиление симптомов АгД и аллергического ринита во время

пребывания в запылённых помещениях, наличие положительных результатов sIgE к мажорным аллергенам клещей домашней пыли *Dermatophagoides farinae* и/или *Dermatophagoides pteronyssinus* Der p 1 (f1) и Der p 2 (f2), принято решение о проведении курса АСИТ водно-солевыми аллергенами клещей домашней пыли *D. pteronyssinus*, *D. farinae* ускоренным методом в условиях стационара.

2. Учитывая данные анамнеза, наличие сопутствующего аллергического ринита, усиление симптомов АгД и аллергического ринита в весеннее время, наличие положительных результатов sIgE к мажорным аллергенам пыльцы берёзы Bet v 1 и ольхи Aln g 1, принято решение о проведении курса АСИТ водно-солевыми аллергенами пыльцы деревьев ускоренным методом в условиях стационара.



Рис. 1. Кожные покровы спины пациентки В. до лечения: выраженная инфильтрация, гиперемия, эритематозно-сквамозные и папулёзные высыпания, эксфолиации, корки. SCORAD 82,6 баллов.

Fig. 1. The back skin of the patient V. before treatment: severe infiltration, hyperemia, papular rashes with scales, linear excoriations, crusts. Index SCORAD 82.6 points.



Рис. 2. Состояние кожных покровов пациентки В. после лечения: инфильтрация, гиперемия, эритематозно-сквамозные и папулёзные высыпания уменьшились, эксфолиации отсутствуют, индекс SCORAD 28 баллов.

Fig. 2. The back skin of the patient V. after treatment: the severity degree of infiltration, hyperemia, papular rashes with scales decreased. Linear excoriations and crusts regressed. Index SCORAD 28 points.

3. Выявленное умеренное повышение уровня *slgE* к молекулярным компонентам пыльцевых аллергенов тимфеевки *Phl p 1*, свиной *Cyn d 1* и амброзии *Amb a 1* расценено как латентная сенсibilизация в связи с отсутствием усиления симптомов аллергического ринита и симптомов АТД в летнее время. Показаний к проведению АСИТ аллергенами данных групп нет.
4. Выявленное повышение уровня *slgE* к **PR-10** протеинам яблока *Mal d 1*, фундука *Cor a 1.0401*, арахиса *Ara h 8*, киви *Act d 2*, сельдерея *Api g 1*, сои *Gly m 4* расценено как перекрёстная сенсibilизация с мажорным аллергеном пыльцы берёзы без симптомов пищевой аллергии. Даны рекомендации о возможных реакциях при употреблении в пищу термически необработанных овощей, фруктов и орехов.
5. Выявленное повышение уровня *slgE* к утероглобину кошки *Fel d 1* и аргинин-эстеразе собаки **Can f 5** расценено как клинически значимая сенсibilизация. Дома у пациентки домашних животных нет. Рекомендовано исключить контакт с домашними животными в течение длительного времени.
6. Выявленное умеренное повышение *slgE* к грибковым аллергенам *Alternaria Alt a 1* и *Aspergillus Asp f 6* расценено как сенсibilизация к спорам данных грибов, присутствующим в атмосфере, почве, на растениях и т.д. Даны рекомендации о соблюдении элиминационных мероприятий, способствующих уменьшению контакта с данным аллергеном. *Asp f 6* относится к семейству аллергенов Mn-супероксид дисмутаза (Mn-SOD),

сенсibilизация к этому компоненту может быть ассоциирована с аллергическим бронхолёгочным аспергиллёзом, однако у пациентки данных за это заболевание нет. MnSOD и рибосомный белок P2 (RPLP2) человека имеют сходство с грибами *Aspergillus fumigatus* и *Malassezia* и вызывают специфический IgE-ответ соответственно у 42 и 8% пациентов с АТД [33]: в данном случае сенсibilизация к этому компоненту может свидетельствовать о формировании аутосенсibilизации, что требует тщательного наблюдения за течением АТД и бронхиальной астмы.

Исход и результаты последующего наблюдения

В течение 3 лет наблюдения пациентке были проведены три курса АСИТ водно-солевыми растворами аллергенов клещей домашней пыли и аллергенами пыльцы деревьев (ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова, Россия) по ускоренной схеме в условиях стационара.

В течение года после первого курса АСИТ данными аллергенами сохранялось стабильное течение АТД: тяжесть и распространённость поражения кожных покровов уменьшились; кожный зуд снизился, однако периодически отмечались рецидивы заболевания с преимущественным поражением кожи лица и шеи, по поводу чего пациентка получала комбинированную терапию: такролимус 0,1% мазь на кожу лица по проактивной схеме; мометазона фураат крем 0,1% на кожу поражённых участков тела курсами от 7 до 14 дней; постоянное применение

эмоленов. В течение первого года после первого курса АСИТ отмечалось 4 эпизода умеренно выраженного обострения АТД, длительность обострений не превышала 14 дней, больная по-прежнему связывала обострения заболевания с пребыванием в запылённых помещениях; также отмечала кратковременные эпизоды обострений аллергического ринита в весеннее время, во время пребывания в запылённых помещениях, которые легко купировались приёмом 1 таблетки цетиризина в дозе 10 мг 1 раз/день в течение нескольких дней.

Через год, перед началом второго курса АСИТ, при поступлении в стационар индекс SCORAD составлял 42 балла, индекс IGA — 2 балла, ДИКЖ — 16 баллов, ещё через год, после проведения двух курсов — 32, 2 и 16 баллов, через 10 мес, после трёх курсов АСИТ — 26, 1 и 12 баллов соответственно. Таким образом, достигнуто значительное улучшение состояния кожных покровов в течение 3 лет: индекс SCORAD снизился с 82,6 до 26 баллов, что расценено как улучшение состояния кожи более чем на 75%. Потребности в системной терапии ГКС в течение 3 лет не было, пациентка отмечает значительное уменьшение симптомов АТД благодаря применению средств наружной терапии.

При проведении курсов АСИТ отмечались умеренно выраженные местные реакции, системных реакций не было. Проведение трёх полных курсов АСИТ водно-солевыми аллергенами клещей домашней пыли и аллергенами пыльцы деревьев привело к значительному улучшению течения АТД, уменьшилась выраженность симптомов круглогодичного и сезонного аллергического ринита. Пациентка находится под нашим наблюдением до настоящего времени; в течение двух лет после окончания АСИТ тяжёлых обострений АТД, аллергического ринита не было.

Таким образом, проведение компонентной аллергодиагностики у больной В. позволило выявить клинически значимую сенсibilизацию к мажорным аллергенам клещей домашней пыли *D. farinae* и/или *D. pteronyssinus* Der p 1 (f1) и/или Der p 2 (f2) и к мажорным аллергенам пыльцы берёзы **Bet v 1**, **определить показания к проведению АСИТ**, которая оказалась эффективным и безопасным методом лечения и позволила достичь состояния ремиссии, избежать длительной системной терапии ГКС и циклоспорином.

Клинический случай 2

Клинический пример 2 иллюстрирует историю больного П., 12 лет, находившегося под нашим наблюдением в период с 2017 по 2021 г.

Из анамнеза. Ребёнок от четвёртой беременности, протекавшей с гестозом, вторых срочных самостоятельных родов; при рождении — перинатальное поражение центральной нервной системы сочетанной этиологии.

С рождения отмечались проявления ксероза кожи, с двухмесячного возраста страдает распространённой

формой АТД, первые проявления которого мать ребёнка связывает с переводом на искусственное вскармливание. С того времени отмечалось хроническое волнообразное круглогодичное течение заболевания с обострениями преимущественно весной и осенью, усиление кожного зуда, появление высыпаний при контакте с домашней пылью и с шерстью животных; мать пациента отмечала также усиление зуда и слизистой оболочки ротовой полости при употреблении в пищу куриных яиц, молочных продуктов. При употреблении орехов — зуд в полости рта.

С 2 лет — проявления аллергического ринита, рецидивирующие обструктивные бронхиты; получал курсами небулайзерную терапию; установлен диагноз: «Бронхиальная астма, атопическая форма», однако постоянной базисной терапии не получал. Выявлена аллергия к яйцу, молоку, киви, грецкому ореху.

Пациент в связи с персистирующим течением АТД нерегулярно получал наружную терапию топическими ГКС (метилпреднизолона ацепонат, гидрокортизона бутират, бетаметазона валерат), а также эмоленды, гомеопатическое лечение с неполным временным эффектом: сохранялись распространённое поражение кожных покровов головы, туловища, верхних и нижних конечностей, интенсивный зуд кожи, периодически мокнутие, гнойничковые высыпания, эпизоды герпесвирусной инфекции с преимущественным поражением слизистой оболочки ротовой полости.

Неоднократно находился на стационарном лечении по месту жительства, проводились курсы антибактериальной терапии, системных ГКС: в 5 лет получал преднизолон в таблетках с начальной дозы 20 мг/день с постепенной отменой препарата, при отмене — выраженное обострение АТД. Далее было назначено лечение циклоспорином в дозе 2,5 мг/кг в течение 1 мес — без эффекта, на фоне приёма препарата отмечалось развитие герпесвирусной инфекции, пиодермии, в связи с чем через 1 мес препарат был отменён. В дальнейшем постоянно получал антигистаминные препараты, топические ГКС, эмоленды — без значительного эффекта: сохранялись распространённое поражение кожи, интенсивный зуд кожи, нарушение ночного сна.

В возрасте 6 лет при аллергологическом обследовании (определение уровня sIgE) выявлена пищевая сенсibilизация к молоку, тыкве, картофелю, банану, яичному белку, овсу, моркови, яблоку, пшенице, гречихе, свёкле, треске, мясу кролика — реакции 2–3-го класса; врачом-аллергологом по месту жительства назначена строгая элиминационная диета. Тогда же впервые выявлена сенсibilизация к ингаляционным грибковым аллергенам *Alternaria* и сорных трав.

В возрасте 7 лет впервые направлен в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России в связи неэффективностью проводимой терапии для обследования и лечения.

Семейный аллергоанамнез отягощён: АТД у старшей сестры и матери.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При первичном осмотре (в присутствии законного представителя — матери пациента) жалобы на высыпания и сухость кожи, интенсивный зуд, нарушение сна, психоэмоциональную неустойчивость. На момент поступления приступы затруднённого дыхания не беспокоили в течение нескольких месяцев, постоянной базисной терапии бронхиальной астмы не получал. Состояние относительно удовлетворительное. Масса тела 21 кг, рост 118 см. Отмечается диффузное поражение кожных покровов: распространённая гиперемия, шелушение, сухость, обширные эритематозно-сквамозные и папулёзные высыпания, экскориации, корки, трещины на коже головы, туловища и верхних конечностей, участки мокнутия. Пальпируются увеличенные (до 3 см) подмышечные и паховые лимфатические узлы. По органам — без патологических изменений.

Индекс SCORAD 76,5 баллов; индекс IGA 4 балла. Частота рецидивов АТД 12 раз в течение последних 12 мес; частота рецидивов вторичной инфекции в течение 12 мес: фурункулёз — 4 эпизода, герпесвирусная инфекция (поражение кожи и слизистой ротовой полости) — 6 раз в год. ДИКЖ (ориентированный для детей) 27 баллов.

При обследовании обращают на себя внимание следующие клинически значимые отклонения от референсных значений:

- 1) эозинофилия периферической крови до 13% ($0,9 \times 10^9$), остальные показатели в норме;
- 2) IgE общий 8570 МЕ/мл ($N < 130$ МЕ/мл);
- 3) антитела к антигенам гельминтов: описторхисы, трихинелла, токсокара, эхинококк — результат отрицательный; аскарида — положительный — 0,345 (ОП крит.* 0,331, где * — критическая оптическая плотность, или точка разделения, Cut off).

Проведена компонентная аллергодиагностика (ImmunoCAP, ISAC): аллергочип 112 компонентов аллергенов (табл. 2).

Кожное тестирование с аллергенами не проводилось из-за тяжести заболевания.

Показатели биохимического анализа крови, коагулограмма, уровни IgG, IgM, IgA без отклонений от нормы, данных за сопутствующие инфекционные заболевания не выявлено.

Диагноз

На основании данных анамнеза, клинической картины заболевания, результатов общеклинического и аллергологического обследования установлен диагноз: «Атопический дерматит, распространённая форма, тяжёлого течения, стадия обострения. Бронхиальная астма, атопическая форма, средней степени тяжести, стадия ремиссии. Дыхательная недостаточность 0-й степени (ДНО). Персистирующий аллергический риноконъюнктивит, среднетяжёлого течения. Сенсibilизация к бытовым, эпидермальным,

грибковым аллергенам, аллергенам пыльцы деревьев, злаковых и сорных трав. Пищевая аллергия к яйцу, молу, грецкому ореху».

Лечение

Лечение обострения АТД при поступлении в клинику включало инфузионную терапию: дексаметазон 20 мг (суммарная доза), клемастин 1 мг 1 раз в день, № 5. Подобрана наружная терапия АТД: 0,1% крем мометазона фууроата 1 раз в день 2 нед, далее мазь такролимус 0,03% 2 раза/день в течение 2 нед, далее по 1 разу в день 2 раза/нед на поражённые участки кожи. Назначено постоянное применение эмолента, содержащего комплекс керамидов. Учитывая положительный результат анализа крови на антитела к аскаридам, по рекомендации врача-паразитолога проведено два противопаразитарных курса лечения: альбендазол по 200 мг 1 раз/день в течение 3 дней с интервалом 17 дней. На фоне проведённой терапии отмечено значительное улучшение состояния кожных покровов: уменьшилась выраженность гиперемии, шелушения, а также количество и интенсивность папулёзных высыпаний; трещины эпителизировались, корки разрешились, однако сохранялись умеренно выраженный зуд кожи, нарушение сна; через 4 нед достигнуто значение индекса SCORAD 49,9 баллов. На рис. 3, 4 представлено состояние кожных покровов пациента П. при поступлении и после лечения обострения заболевания.

На основании полученных результатов молекулярной аллергодиагностики проведены анализ молекулярного спектра сенсibilизации к пищевым и ингаляционным аллергенам, сопоставление полученных данных с аллергоанамнезом и клинической картиной заболевания. На основании данного анализа разработана персонализированная долгосрочная стратегия ведения пациента П.

1. Учитывая данные анамнеза, жалобы пациента на усиление зуда кожи, обострения АТД при употреблении в пищу куриных яиц, молока, орехов, выявленное повышение уровня sIgE к компонентам пищевых аллергенов животного (к овомукоиду куриного яйца Gal d, овальбумину Gal d 2, казеину коровьего молока Bos d 8) и растительного происхождения (белку запаса грецкого ореха Jug r 2, а также к перекрёстно-реагирующим компонентам белка-переносчика липидов фундука Cor a 8 и PR-10 протеина фундука Cor a 1.0401, мажорного аллергена яблока Mal d 1) расценено как клинически значимая сенсibilизация; установлен диагноз пищевой аллергии. Назначена индивидуальная элиминационная диета с исключением куриных яиц, молока и продуктов, их содержащих; грецкого ореха и других орехов и изделий, их содержащих; термически необработанных яблок.
2. Выявленное повышение уровня sIgE к аллергенам луговых (свинороя Cyn d 1, тимофеевки Phl p 1, Phl p 4) и сорных (амброзии Amb a 1, полыни Art v 1, постеницы Par j 2) трав расценено как латентная сенсibilизация

Таблица 2. Результаты компонентной аллергодиагностики пациента П. (представлены уровни специфических IgE >0,3 ISU-E)**Table 2.** The results of component allergodiagnosics of patient P. (the levels of specific IgE >0.3 ISU-E)

Название аллергена	Группа аллергена	Значение, ISU-E	Класс реакции
<i>Главные специфические компоненты ингаляционных аллергенов</i>			
Свиной Сун d 1	Группа трав 1	4,2	Средний
Тимофеевка Phl p 1	Группа трав 1	90	Высокий
Тимофеевка Phl p 4	Берберин бридж-энзим	3,8	Средний
Пыльца оливы Ole e 9	Бета 1,3 глюконаза	5,4	Средний
Кипарис Cup a 1	Пектатлиаза	3,5	Средний
Японский кедр Cry j 1	Пектатлиаза	3,6	Средний
Платан Pla a 2	Полигалактуроноаза	2,6	Средний
Амброзия Amb a1	Пектатлиаза	44	Высокий
Польнь Art v 1	Дефенсин	22	Высокий
Постеница Par i 2	Белки-переносчики липидов	0,6	Низкий
Клещ L.destructor Lep d 2	Семейство NCP 4	0,7	Низкий
Клещ D. farinae Der f 1	Цистеинпротеаза	50	Высокий
Клещ D. farinae Der f 2	Семейство NCP 2	12	Высокий
Клещ D.pteronysinus Der p 1	Цистеинпротеаза	50	Высокий
Клещ D.pteronysinus Der p 2	Семейство NCP 2	15	Высокий
Кошка Fel d 1	Утероглобин	8,7	Высокий
Собака Can f 1	Липокалин	1,6	Средний
Лошадь Equ c 1	Липокалин	20	Высокий
Кошка Fel d 4	Липокалин	28	Высокий
Мышь Mus m 1	Липокалин	14	Высокий
Таракан Bla g 2	Аспаргатпротеаза	0,5	Низкий
Альтернария Alt a 1	Кислый гликопротеин	>100	Высокий
<i>Главные специфические компоненты пищевых аллергенов</i>			
Белок яйца Gal d 1	Овомукоид	1,5	Средний
Белок яйца Gal d 2	Овальбумин	3,0	Средний
Коровье молоко Bos d 8	Казеин	0,4	Низкий
Грецкий орех Jug r 2	Запасной белок, 7S глобулин	3	Средний
Киви Act d 1	Цистеинпротеаза	0,7	Низкий
<i>Перекрёстно-реагирующие компоненты</i>			
Фундук Cor a 1.0401	PR-10 протеин	9	Средний
Фундук Cor a 8	Белки-переносчики липидов	0,4	Низкий
Яблоко Mal d 1	PR-10 протеин	9,3	Высокий
Берёза Bet v 2	Профилин	26	Высокий
Латекс Nev b 8	Профилин	30	Высокий
Пролесник Mer a 1	Профилин	31	Высокий
Бромелаин MUXF3	Ccd	1,4	Средний
Тимофеевка rPhl p 12	Профилин	18	Высокий



Рис. 3. Кожные покровы кистей пациента П. до лечения: эритематозно-сквамозные и папулёзные высыпания, выраженная инфильтрация, лихенизация, множественные эксфолиации, поверхностные трещины, покрытые серозно-геморрагическими корками. Индекс SCORAD 76,5 баллов.

Fig. 3. The hand skin of the patient P. before treatment: erythematous areas, papular rashes with scales, severe lichenification, excoriations and superficial fissures covered by crusts. Index SCORAD 76.5 points.



Рис. 4. Кожные покровы кистей пациента П. через 4 нед от начала лечения: отмечается уменьшение выраженности эритематозно-сквамозных участков, количество папулёзных высыпаний уменьшилось, очаги лихенизации менее выражены, поверхностные трещины и эксфолиации эпителизировались, корки отпали. Индекс SCORAD 49,9 баллов.

Fig. 4. The hand skin of the patient P. after 4 weeks of treatment: the severity degree of erythema and lichenification, the amount of papular rashes with scales decreased. Excoriations and superficial fissures regressed. Index SCORAD 49.9 points.

в связи с отсутствием сезонных обострений аллергических заболеваний, несмотря на высокий уровень $slgE$. Проведение АСИТ данными аллергенами не показано, рекомендовано наблюдение врача-аллерголога и ведение дневника больного поллинозом в период июнь–август. В течение 5 лет наблюдения выраженных обострений АтД, аллергического ринита в этот сезонный период не выявлено.

- Установлен интересный, нехарактерный для жителя средней полосы России профиль сенсibilизации к аллергенам пыльцы деревьев: к мажорному аллергену японского кедра $Cry j 1$, кипариса $Cup a 1$ и платана $Pla a 2$ при отсутствии сенсibilизации к наиболее значимому аллергену пыльцы берёзы $Bet v 1$. Мы связали данное обстоятельство с тем, что ребёнок проживает в частном доме, на территории участка произрастают декоративные растения, в том числе кипарис. Кроме того, в раннем детстве по совету врача-аллерголога для исключения контакта с аллергенами ребёнок проводил лето в южных регионах России, где произрастают кипарисы, платаны и хвойные деревья. Проведение АСИТ аллергенами пыльцы деревьев нецелесообразно.
- Выявлена сенсibilизация к аллергенам животных: липокалину собаки $Can f 1$, лошади $Equ c 1$, кошки $Fel d 4$, мыши $Mus m 1$ и утероглобину кошки $Fel d 1$. Известно, что ребёнок проживает в частном доме, на улице есть собака, кошки. Со слов мамы, ребёнок «никогда не контактировал с животными», однако, очевидно, что сенсibilизация к липокалинам носит перекрёстный характер и, вероятнее всего, связана с первичным контактом с собакой и кошкой. Рекомендованы проведение элиминационных мероприятий и исключение контакта с животными.
- Выявлен чрезвычайно высокий уровень $slgE$ к грибковому аллергену *Alternaria Alt a 1*, сенсibilизация к которому связана с контактом со спорами гриба, присутствующими в почве, на растениях, в воздухе и т.д. Сенсibilизация к данному аллергену наиболее часто связана с бронхиальной астмой. Проведена беседа с родителями о необходимости сведения к минимуму контактов с плесенью, рекомендовано избегать пребывания в сырых помещениях, не держать дома комнатные растения в земле, также показано наблюдение не только врача-аллерголога, но и пульмонолога для ранней диагностики возможного дебюта бронхиальной астмы. В течение 5 лет наблюдения за больным обострений бронхиальной астмы не было.
- Выявлена сенсibilизация к бытовым аллергенам клещей домашней пыли: *Dermatophagoides farinae Der f 1*, *Der f 2*, *Dermatophagoides pteronyssinus Der p 1*, *Der p 2*, *Lepidoglyphus destructor Lep d 2*, а также к аллергену таракана *Bla g 2*. Учитывая круглогодичное течение АтД, проявления риноконъюнктивита и обострение АтД в запылённых помещениях, ребёнку показан курс АСИТ аллергенами клещей домашней пыли.

Достигнутое стабильное состояние кожных покровов у пациента позволило приступить к курсу АСИТ аллергенами клещей домашней пыли. В период с 2017 по 2021 г. в осенне-зимнее время ребёнку было проведено 3 курса АСИТ водно-солевыми аллергенами *D. pteronyssinus*, *D. farinae* (ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова, Россия). АСИТ проводили ускоренным методом в условиях стационара по стандартной схеме, представленной в инструкции к медицинскому применению препарата.

Исход и результаты последующего наблюдения

После первого курса АСИТ отмечались существенное улучшение состояния и стабильное течение АтД: тяжесть и распространённость поражения кожных покровов уменьшились, кожный зуд снизился, тяжёлых обострений АтД не отмечалось, улучшилось качество сна. Было продолжено постоянное применение эмоленов, такролимуса 0,03% мази на поражённые участки кожи по проактивной схеме, топических ГКС III класса активности при ухудшении состояния кожи туловища и конечностей курсами до 10 дней, однако потребность в активных средствах наружной терапии в течение года снизилась. Рецидивов фурункулёза, герпесвирусной инфекции не было.

Через год после первого курса АСИТ, при поступлении в стационар для проведения второго курса АСИТ индекс SCORAD составил 47 баллов, индекс IGA — 3 балла, ДИКЖ — 18 баллов, ещё через год, после двух курсов — 32, 2 и 16 баллов соответственно (рис. 5). После трёх курсов АСИТ аллергенами клещей домашней пыли индекс SCORAD варьировал от 10 до 18 баллов. Таким образом, достигнуто стойкое улучшение состояния кожных покровов по индексу SCORAD более чем на 75%. По показателю субъективной оценки эффективности лечения пациентом достигнут отличный эффект (5 баллов).

При проведении АСИТ у ребёнка отмечались умеренно выраженные местные реакции в виде инфильтратов, гиперемии кожи в месте инъекций аллергена. Местные реакции развивались при введении аллергена в разведении не менее чем 10^{-2} , сохранялись не более нескольких часов: местно применяли охлаждение кожных покровов пузырьком со льдом в течение 5–10 мин, дополнительно назначали соответствующие возрасту H_1 -антигистаминные препараты II поколения до окончания текущего курса АСИТ. Системных реакций не было.

Таким образом, молекулярная аллергодиагностика, проведённая данному пациенту, позволила разработать персонализированную схему ведения: подобрана специфическая элиминационная диета, определены показания к АСИТ аллергенами клещей домашней пыли, проведено три полных курса АСИТ, в течение 5 лет проводилось наблюдение за течением АтД и сопутствующими аллергическими заболеваниями с учётом установленной сенсibilизации.



Рис. 5. Кожные покровы кистей пациента П. при последующем наблюдении: отмечаются единичные папулезные элементы, участки поствоспалительной гипопигментации, слабовыраженные участки лихенизации.

Fig. 5. The hand skin of the patient P. on follow-up visit: rare papules, post-inflammatory areas of hypopigmentation, mild lichenification.

ОБСУЖДЕНИЕ

АСИТ является единственным патогенетическим методом лечения **IgE опосредованных заболеваний** — аллергического ринита и бронхиальной астмы, эффективность которой доказана во многих исследованиях в мировой практике. Обязательным условием назначения АСИТ является правильный отбор больных с подтверждённым диагнозом аллергического заболевания, обусловленного сенсibilизацией к причинно-значимым аллергенам. Опыт проведения АСИТ у больных АтД пока недостаточен, вместе с тем доступные литературные данные свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности этого метода терапии у больных АтД, сенсibilизированных к аллергенам клещей домашней пыли и пыльцевым аллергенам [2, 3, 24, 28–31]. В большинстве случаев при респираторной аллергии для определения причинно-значимого аллергена бывает достаточно данных анамнеза и проведения традиционного аллергологического обследования *in vivo* [14, 34]. При АтД не всегда удаётся провести кожное тестирование ввиду хронического воспаления кожных покровов и постоянной потребности в применении антигистаминных средств, поэтому у таких больных проведение лабораторной аллергодиагностики имеет первостепенное значение.

Представленные нами клинические случаи демонстрируют тяжёлое течение АтД в сочетании с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой с поливалентной сенсibilизацией у взрослой пациентки и у сенсibilизированного к бытовому, пыльцевому, грибковому и эпидермальным аллергенам ребёнка с тяжёлым течением АтД, пищевой

аллергии и бронхиальной астмы. Стандартная наружная терапия с применением эмоленов, топических ГКС, топических ингибиторов кальциневрина оказалась недостаточно эффективной стратегией: применение системных ГКС и циклоспорина в дозах, которые были бы достаточны для контроля над заболеванием, приводило к развитию нежелательных побочных явлений. В соответствии с современными рекомендациями следующей ступенью терапии для этих пациентов может быть назначение генно-инженерного биологического препарата дупилумаба и/или ингибиторов янус-киназ [35]. Вероятнее всего, таргетная терапия этими препаратами позволила бы эффективно контролировать симптомы заболевания при условии постоянного режима использования в течение длительного времени. Однако, учитывая наличие клинически значимой IgE-сенситизации у представленных нами больных, АСИТ причинно-значимыми аллергенами явилась терапией выбора и позволила достичь немедикаментозной ремиссии не только АтД, но и сопутствующих респираторных аллергических заболеваний.

Опубликованные исследования по изучению АСИТ при АтД свидетельствуют об эффективности и безопасности этого метода терапии [28–31], однако количество качественных двойных слепых рандомизированных исследований недостаточно для окончательных выводов. Представленные нами случаи демонстрируют ценность компонентной аллергодиагностики у больных АтД, особенно среднетяжёлого и тяжёлого течения, в сочетании с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой в определении причинно-значимых аллергенов и назначения АСИТ, которая показала высокую эффективность и безопасность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АтД — хроническое заболевание, оказывающее негативное влияние на пациентов и членов их семей с рождения. В ряде случаев АтД ассоциирован с поливалентной сенситизацией и другими аллергическими заболеваниями; дети с АтД находятся в группе риска по развитию пищевой анафилаксии. Это обстоятельство, несомненно, обосновывает целесообразность проведения компонентной аллергодиагностики при АтД и демонстрирует её важную роль в разработке персонализированного подхода к ведению таких больных.

Представленные клинические случаи демонстрируют значимость компонентной аллергодиагностики у больных АтД при назначении АСИТ. Компонентная молекулярная аллергодиагностика, проведённая данным пациентам, позволила разработать персонализированный подход к назначению АСИТ аллергенами клещей домашней пыли в обоих случаях и, в частности, пыльцевыми аллергенами у взрослой пациентки, а ребёнку — подобрать специфическую элиминационную диету. Кроме того, комплекс мер в период проведения АСИТ, а именно длительный контроль

за состоянием больных, правильный уход за кожей, подобранная рациональная наружная терапия, выполнение элиминационных мероприятий, позволяют тщательно контролировать процесс лечения, обеспечивать своевременный контроль над симптомами заболевания, что в комплексе приводит к стабильному положительному эффекту.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке рукописи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: О.Г. Елисютина — актуальность проблемы, сбор и анализ литературных источников, написание текста статьи, разработка тактики ведения пациентов; Е.С. Феденко — актуальность проблемы, сбор и анализ литературных источников, подготовка, написание и редактирование текста статьи, разработка тактики ведения пациентов; Е.В. Смольников, О.В. Штырбул — ведение пациентов, проведение компонентной молекулярной диагностики, анализ полученных результатов; А.О. Литовкина — ведение пациентов, проведение компонентной молекулярной диагностики.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты и их законные представители добровольно подписали форму информированного согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в Российском аллергологическом журнале.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This publication was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. O.G. Elisyutina — the relevance of the problem, the collection and analysis of literary sources, writing the the article text, developing for the patients management; E.S. Fedenko — the relevance of the problem, the collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article, developing patient management tactics, preparing and writing the text of the article; E.V. Smolnikov, O.V. Shtyrbul — patient management, component molecular diagnostics, analysis of the results; A.O. Litovkina — patient management, component molecular diagnostics.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient and patient's legal representative for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хаитов Р.М. Иммунология. 3-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 496 с.
2. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных atopическим дерматитом [электронный ресурс]. Москва: Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России, Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов, 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265_2. Дата обращения: 12.11.2022.
3. Wollenberg A., Christen-Zäch S., Taieb A., et al. European task force on atopic Dermatitis/EADV eczema task force. ETFAD/EADV eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Vol. 34, N 12. P. 2717–2744. doi: 10.1111/jdv.16892
4. Ständer S. Atopic dermatitis // *N Engl J Med*. 2021. Vol. 384, N 12. P. 1136–1143. doi: 10.1056/NEJMra2023911
5. Li H., Zhang Z., Zhang H., et al. Update on the pathogenesis and therapy of atopic dermatitis // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021. Vol. 61, N 3. P. 324–338. doi: 10.1007/s12016-021-08880-3
6. Sabat R., Wolk K., Loyal L., et al. T cell pathology in skin inflammation // *Semin Immunopathol*. 2019. Vol. 41, N 3. P. 359–377. doi: 10.1007/s00281-019-00742-7
7. Yang L., Fu J., Zhou Y. Research progress in atopic march // *Front Immunol*. 2020. N 11. P. 1907. doi: 10.3389/fimmu.2020.01907
8. Paller A.S., Spergel J.M., Mina-Osorio P., Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 143, N 1. P. 46–55. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.006
9. Roduit C., Frei R., Depner M., et al. Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood // *JAMA Pediatr*. 2017. Vol. 171, N 7. P. 655–662. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0556
10. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis // *Lancet*. 2016. Vol. 387, N 10023. P. 1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
11. David Boothe W., Tarbox J.A., Tarbox M.B. Atopic dermatitis: pathophysiology // *Adv Exp Med Biol*. 2017. N 1027. P. 21–37. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0_3
12. Anto J.M., Bousquet J., Akdis M., et al. Mechanisms of the development of allergy (MeDALL): Introducing novel concepts in allergy phenotypes // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 139, N 2. P. 388–399. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.940
13. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., et al. EAACI molecular allergology user's guide // *Pediatr Allergy Immunol*. 2016. Vol. 27, Suppl. 23. P. 1–250. doi: 10.1111/pai.12563
14. Alvaro-Lozano M., Akdis C.A., Akdis M., et al. EAACI allergen immunotherapy user's guide // *Pediatr Allergy Immunol*. 2020. Vol. 31, Suppl. 25. P. 1–101. doi: 10.1111/pai.13189
15. Seegräber M., Srouf J., Walter A., et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis // *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018. Vol. 11, N 5. P. 467–474. doi: 10.1080/17512433.2018.1449642
16. Nezamololama N., Fieldhouse K., Metzger K., Gooderham M. Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib // *Drugs Context*. 2020. Vol. 9. P. 2020-8-5. doi: 10.7573/dic.2020-8-5
17. Ferreira S., Guttman-Yassky E., Torres T. Selective JAK1 inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: Focus on upadacitinib and abrocitinib // *Am J Clin Dermatol*. 2020. Vol. 21, N 6. P. 783–798. doi: 10.1007/s40257-020-00548-6
18. Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E., et al.; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis // *N Engl J Med*. 2016. Vol. 375, N 24. P. 2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020
19. Traidl S., Freimooser S., Werfel T. Janus kinase inhibitors for the therapy of atopic dermatitis // *Allergol Select*. 2021. N 5. P. 293–304. doi: 10.5414/ALX02272E
20. Traidl S., Roesner L., Zeitvogel J., Werfel T. Eczema herpeticum in atopic dermatitis // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 10. P. 3017–3027. doi: 10.1111/all.14853
21. Silverberg J.I., Thyssen J.P., Fahrbach K., et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic literature review and network meta-analysis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021. Vol. 35, N 9. P. 1797–1810. doi: 10.1111/jdv.17351
22. Paller A., Jaworski J.C., Simpson E.L., et al. Major comorbidities of atopic dermatitis: Beyond allergic disorders // *Am J Clin Dermatol*. 2018. Vol. 19, N 6. P. 821–838. doi: 10.1007/s40257-018-0383-4
23. Traidl S., Werfel T. [Allergen immunotherapy for atopic dermatitis] // *Hautarzt*. 2021. Vol. 72, N 12. P. 1103–1112. (In German). doi: 10.1007/s00105-021-04909-y
24. Lee J., Park C.O., Lee K.H. Specific immunotherapy in atopic dermatitis // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015. Vol. 7, N 3. P. 221–229. doi: 10.4168/air.2015.7.3.221
25. Głobińska A., Boonpiyathad T., Satitsuksanoa P., et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Diverse mechanisms of immune tolerance to allergens // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018. Vol. 121, N 3. P. 306–312. doi: 10.1016/j.ana.2018.06.026
26. Halken S., Larenas-Linnemann D., Roberts G., et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy // *Pediatr Allergy Immunol*. 2017. Vol. 28, N 8. P. 728–745. doi: 10.1111/pai.12807
27. Гушин И.С., Курбачева О.М. Аллергенспецифическая иммунотерапия // *Аллергология и иммунология*. 2001. Т. 2, № 2. С. 73.
28. Novak N. Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007. Vol. 7, N 6. P. 542–546. doi: 10.1097/ACI.0b013e3282f1d66c
29. Zhong H., Deng X., Song Z., et al. Immunological changes after ASIT in AD allergen-specific immunotherapy and their potential correlation with clinical response in patients with atopic dermatitis patients sensitized to house dust mite // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015. Vol. 29, N 7. P. 1318–1324. doi: 10.1111/jdv.12813
30. Hajdu K., Kapitány A., Dajnoki Z., et al. Improvement of clinical and immunological parameters after allergen-specific immunotherapy in atopic dermatitis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021. Vol. 35, N 6. P. 1357–1361. doi: 10.1111/jdv.17018
31. Kiatiwat P., Mitthamsiri W., Boonpiyathad T., et al. Successful treatment of atopic dermatitis with house dust mite sublingual immunotherapy tablets // *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2021. doi: 10.12932/AP-231120-1004
32. Fedenko E., Elisyutina O., Shtyrbul O., et al. Microarray-based IgE serology improves management of severe atopic dermatitis in two children // *Pediatr Allergy Immunol*. 2016. Vol. 27, N 6. P. 645–649. doi: 10.1111/pai.12572
33. Pellefigues C. IgE autoreactivity in atopic dermatitis: paving the road for autoimmune diseases? // *Antibodies (Basel)*. 2020. Vol. 9, N 3. P. 47. doi: 10.3390/antib9030047

34. Breiteneder H., Peng Y.Q., Agache I., et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 12. P. 3039–3068. doi: 10.1111/all.14582

35. Wollenberg A., Kinberger M., Arents B., et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: Part I — systemic therapy // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022. Vol. 36, N 9. P. 1409–1431. doi: 10.1111/jdv.18345

REFERENCES

1. Khaitov RM. Immunology. 3rd edition, revised and updated. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 496 p. (In Russ).
2. Federal clinical guidelines for the management of patients with atopic dermatitis. Moscow: Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists, Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, Union of Pediatricians of Russia, National Alliance of Dermatovenerologists and Cosmetologists; 2021. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265_2. Accessed: 12.11.2022.
3. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al. European task force on atopic Dermatitis/EADV eczema task force. ETFAD/EADV eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2717–2744. doi: 10.1111/jdv.16892
4. Ständer S. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1136–1143. doi: 10.1056/NEJMra2023911
5. Li H, Zhang Z, Zhang H, et al. Update on the Pathogenesis and therapy of atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021; 61(3):324–338. doi: 10.1007/s12016-021-08880-3
6. Sabat R, Wolk K, Loyal L, et al. T cell pathology in skin inflammation. *Semin Immunopathol*. 2019;41(3):359–377. doi: 10.1007/s00281-019-00742-7
7. Yang L, Fu J, Zhou Y. Research progress in atopic march. *Front Immunol*. 2020;(11):1907. doi: 10.3389/fimmu.2020.01907
8. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):46–55. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.006
9. Roduit C, Frei R, Depner M, et al. Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood. *JAMA Pediatr*. 2017;171(7):655–662. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0556
10. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
11. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic dermatitis: pathophysiology. *Adv Exp Med Biol*. 2017;(1027):21–37. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0_3
12. Anto JM, Bousquet J, Akdis M, et al. Mechanisms of the development of allergy (MeDALL): Introducing novel concepts in allergy phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):388–399. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.940
13. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27(Suppl 23):1–250. doi: 10.1111/pai.12563
14. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI allergen immunotherapy user's guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020; 31(Suppl 25):1–101. doi: 10.1111/pai.13189
15. Seegräber M, Srouf J, Walter A, et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(5):467–474. doi: 10.1080/17512433.2018.1449642
16. Nezamololama N, Fieldhouse K, Metzger K, Gooderham M. Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: A review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib. *Drugs Context*. 2020;9:2020-8-5. doi: 10.7573/dic.2020-8-5
17. Ferreira S, Guttman-Yassky E, Torres T. Selective JAK1 inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: Focus on upadacitinib and abrocitinib. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(6):783–798. doi: 10.1007/s40257-020-00548-6
18. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al.; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020
19. Traidl S, Freimooser S, Werfel T. Janus kinase inhibitors for the therapy of atopic dermatitis. *Allergol Select*. 2021;(5):293–304. doi: 10.5414/ALX02272E
20. Traidl S, Roesner L, Zeitvogel J, Werfel T. Eczema herpeticum in atopic dermatitis. *Allergy*. 2021;76(10):3017–3027. doi: 10.1111/all.14853
21. Silverberg JL, Thyssen JP, Fahrback K, et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic literature review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(9):1797–1810. doi: 10.1111/jdv.17351
22. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, et al. Major comorbidities of atopic dermatitis: beyond allergic disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(6):821–838. doi: 10.1007/s40257-018-0383-4
23. Traidl S, Werfel T. [Allergen immunotherapy for atopic dermatitis]. *Hautarzt*. 2021;72(12):1103–1112. (In German). doi: 10.1007/s00105-021-04909-y
24. Lee J, Park CO, Lee KH. Specific immunotherapy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(3):221–229. doi: 10.4168/aaair.2015.7.3.221
25. Głobińska A, Boonpiyathad T, Satitsuksanoa P, et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Diverse mechanisms of immune tolerance to allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 121(3):306–312. doi: 10.1016/j.anai.2018.06.026
26. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(8):728–745. doi: 10.1111/pai.12807
27. Gushchin IS, Kurbacheva OM. Allergen-specific immunotherapy. *Allergology immunology*. 2001;2(2):73. (In Russ).
28. Novak N. Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(6):542–546. doi: 10.1097/ACI.0b013e3282f1d66c
29. Zhong H, Deng X, Song Z, et al. Immunological changes after ASIT in AD allergen-specific immunotherapy and their potential correlation with clinical response in patients with atopic dermatitis patients sensitized to house dust mite. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(7):1318–1324. doi: 10.1111/jdv.12813
30. Hajdu K, Kapitány A, Dajnoki Z, et al. Improvement of clinical and immunological parameters after allergen-specific immunotherapy in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(6):1357–1361. doi: 10.1111/jdv.17018
31. Kiatiwat P, Mitthamsiri W, Boonpiyathad T, et al. Successful treatment of atopic dermatitis with house dust mite sublingual immunotherapy tablets. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2021. doi: 10.12932/AP-231120-1004

32. Fedenko E, Elisyutina O, Shtyrbul O, et al. Microarray-based IgE serology improves management of severe atopic dermatitis in two children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(6):645–649. doi: 10.1111/pai.12572

33. Pellefigues C. IgE autoreactivity in atopic dermatitis: Paving the road for autoimmune diseases? *Antibodies (Basel).* 2020;9(3):47. doi: 10.3390/antib9030047

34. Breiteneder H, Peng YQ, Agache I, et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy.* 2020;75(12):3039–3068. doi: 10.1111/all.14582

35. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: Part I — systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2022;36(9):1409–1431. doi: 10.1111/jdv.18345

ОБ АВТОРАХ

* **Елисютина Ольга Гурьевна**, д.м.н.;

адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;

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

eLibrary SPIN: 9567-1894; e-mail: el-olga@yandex.ru

Феденко Елена Сергеевна, д.м.н., профессор;

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

eLibrary SPIN: 5012-7242; e-mail: efedks@gmail.com

Смольников Евгений Валентинович;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1302-4178>;

eLibrary SPIN: 4874-8100; e-mail: qwertil2010@yandex.ru

Литовкина Алла Олеговна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5021-9276>;

eLibrary SPIN: 2337-7930; e-mail: dr.litovkina@gmail.com

Штырбул Ольга Владимировна, к.м.н.;

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

eLibrary SPIN: 4146-1788; e-mail: ovs-495@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Olga G. Elisyutina**, MD, Dr. Sci. (Med.);

address: 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia;

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

eLibrary SPIN: 9567-1894; e-mail: el-olga@yandex.ru

Elena S. Fedenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

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

eLibrary SPIN: 5012-7242; e-mail: efedks@gmail.com

Eugeniy V. Smolnikov;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1302-4178>;

eLibrary SPIN: 4874-8100; e-mail: qwertil2010@yandex.ru

Alla O. Litovkina;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5021-9276>;

eLibrary SPIN: 2337-7930; e-mail: dr.litovkina@gmail.com

Olga V. Shtyrbul, MD, Cand. Sci. (Med.);

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

eLibrary SPIN: 4146-1788; e-mail: ovs-495@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author