

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA15994>

# Оценка спектра сенсibilизации у пациентов с тяжёлым течением аллергических заболеваний методом ImmunoCAP ISAC

Д.С. Фомина<sup>1, 2, 3</sup>, М.С. Лебедкина<sup>1</sup>, Е.А. Никитина<sup>1, 2</sup>, А.Д. Душкин<sup>2, 4</sup>, А.А. Чернов<sup>1</sup>, Ю.Д. Юхновская<sup>2</sup>, М.А. Лысенко<sup>1, 5</sup>, А.В. Караулов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница № 52, Москва, Россия;

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup> Медицинский университет Астана, Астана, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> Московская городская клиническая онкологическая больница № 62, Москва, Россия;

<sup>5</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Инновационным направлением в современной аллергологии стало изучение и внедрение диагностических методов, определяющих спектр сенсibilизации с расшифровкой по аллергенным молекулам/компонентам, в том числе их определение методом ImmunoCAP ISAC. Данный метод полезен у пациентов со сложным спектром сенсibilизации и многоформными клиническими проявлениями, в том числе при тяжёлых вариантах аллергических заболеваний, где активно ведётся внедрение подходов персонализированной медицины с целью стратификации на отдельные фенотипы заболевания.

**Цель** — оценить информативность аллергокомпонентной молекулярной диагностики методом ISAC ImmunoCAP у пациентов с тяжёлыми формами бронхиальной астмы и атопического дерматита.

**Материалы и методы.** В одноцентровое ретроспективное исследование включено 100 пациентов-кандидатов на проведение генно-инженерной биологической терапии по поводу тяжёлой бронхиальной астмы (группа 1;  $n=63$ ), тяжёлого атопического дерматита (группа 2;  $n=20$ ) или их сочетания (группа 3;  $n=17$ ). Аллергодиагностика проводилась методом ImmunoCAP ISAC.

**Результаты.** В группе пациентов с тяжёлым атопическим дерматитом чаще выявлялась полисенсibilизация, а также высокая встречаемость пищевых и грибковых аллергенов. При анализе спектра пыльцевой сенсibilизации выявлено, что в группах 2 и 3 наиболее распространены молекула Bet v 1 и перекрёстные молекулы PR-10 семейства (Mal d 1, Pru p 1, Ara h 8, Gly m 4, Cor a 1.04), а также Ole e 9, Cyn d 1, Ph p 1 и Par j 2. Сенсibilизация к эпидермальным аллергенам распространена во всех трёх группах. Среди них доминировали липокаины (Can f 1, Can f 4, Can f 6, Ecu q 1, Mus m 1), калликреин (Can f 5), альбумин (Fel d 2). Наличие сенсibilизации к бытовым аллергенам выявлено только в группе 2 и только к молекуле Der p 23. Среди грибковых аллергенов в группах с тяжёлым атопическим дерматитом преобладал аллерген Asp f 6, а компонент Alt a 1 — у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой. Среди пищевых аллергенов одними из самых распространённых являются молекулы Gad s 1, Gal d 1, Gal d 2, Gal d 5 и Bos d 6.

**Заключение.** Аллергокомпонентная диагностика является точным анализом, подходящим для определения спектра сенсibilизации у конкретного пациента, результат которого может служить отдельным биомаркером при тяжёлых формах аллергических заболеваний.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма; атопический дерматит; молекулярная аллергодиагностика; ISAC ImmunoCAP.

## Как цитировать:

Фомина Д.С., Лебедкина М.С., Никитина Е.А., Душкин А.Д., Чернов А.А., Юхновская Ю.Д., Лысенко М.А., Караулов А.В. Оценка спектра сенсibilизации у пациентов с тяжёлым течением аллергических заболеваний методом ImmunoCAP ISAC // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 1. С. 55–73. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA15994>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA15994>

# Analysis of the sensitization spectrum in patients with severe allergic diseases using the ImmunoCAP ISAC method

Daria S. Fomina<sup>1,2,3</sup>, Marina S. Lebedkina<sup>1</sup>, Ekaterina A. Nikitina<sup>1,2</sup>, Alexander D. Dushkin<sup>2,4</sup>, Anton A. Chernov<sup>1</sup>, Yulia D. Yukhnovskaya<sup>2</sup>, Mariana A. Lysenko<sup>1,5</sup>, Alexander V. Karaulov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow City Hospital 52, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Astana Medical University, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> Moscow Cancer Hospital, Moscow, Russia;

<sup>5</sup> The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** An important advance in modern allergology has been made by the introduction of allergenic molecules/components, including their detection by the ImmunoCAP ISAC method. This method is useful in patients with a complex spectrum of sensitization and severe forms of allergic diseases, where various predictors of severe course are actively searched for.

**AIM:** To evaluate the informativeness of component resolved diagnostic by ISAC ImmunoCAP method in patients with severe bronchial asthma and severe atopic dermatitis.

**MATERIALS AND METHODS:** A single-center retrospective study was conducted from January to August 2023. 100 patients who were candidates for biologicals for severe bronchial asthma (group 1; 63 patients), severe atopic dermatitis (group 2; 20 patients), or their combination (group 3; 17 patients) were included. Component resolved diagnostic was performed by ImmunoCAP ISAC method.

**RESULTS:** Polysensitization and high occurrence of food and fungal allergens were more frequently detected in the groups of patients with severe atopic dermatitis. When analyzing the pollen sensitization spectrum in groups 2 and 3, Bet v 1 and PR-10 family cross-linked molecules (Mal d 1, Pru p 1, Ara h 8, Gly m 4, Cor a 1.04), as well as Ole e 9, Cyn d 1, Ph p 1 and Par j 2 were the most common. Epidermal allergens were common in all three groups. Lipocains (Can f 1, Can f 4, Can f 6, Ecu q 1, Mus m 1), kallikreins (Can f 5), and albumin (Fel d 2) dominated among them. The presence of sensitization to household allergens was detected only in group 2 and only to the molecule Der p 23. Among fungal allergens, the allergen Asp f 6 was predominant in the groups with severe atopic dermatitis, and the component Alt a 1 in patients with severe bronchial asthma. Among food allergens, one of the most common allergens was the molecule Gad c 1, Gal d 1, Gal d 2, Gal d 5 and Bos d 6.

**CONCLUSION:** Component resolved diagnostic is an accurate assay suitable for determining the spectrum of sensitization in patients; its result can serve as a distinct biomarker for severe allergic diseases.

**Keywords:** bronchial asthma; atopic dermatitis; component resolved diagnostic; ISAC ImmunoCAP.

## To cite this article:

Fomina DS, Lebedkina MS, Nikitina EA, Dushkin AD, Chernov AA, Yukhnovskaya YuD, Lysenko MA, Karaulov AV. Analysis of the sensitization spectrum in patients with severe allergic diseases using the ImmunoCAP ISAC method. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(1):55–73.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA15994>

## Список сокращений

АРК — аллергический риноконъюнктивит

АтД — атопический дерматит

БА — бронхиальная астма

ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ИМТ — индекс массы тела

НПВС — нестероидный противовоспалительный препарат

ОФВ<sub>1</sub> — объём форсированного выдоха за первую секунду

тАтД — тяжёлый атопический дерматит

тБА — тяжёлая бронхиальная астма

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких

ХПРС — хронический полипозный риносинусит

## ОБОСНОВАНИЕ

В современной аллергологии существует широкий арсенал методов для определения спектра сенсибилизации. Важным прорывом в аллергодиагностике стало определение специфического иммуноглобулина E (sIgE) к аллергенным молекулам/компонентам, представляющим собой новое поколение радиоаллергосорбентного тестирования, полностью удовлетворяющее требованиям персонализированного подхода к диагностике аллергических заболеваний [1]. Благодаря развитию данного направления в аллергодиагностике и стремительному его внедрению определены новые горизонты в исследованиях аллергии, что позволяет прицельно изучить специфический гуморальный ответ на молекулярном уровне. Анализ sIgE к аллергенам и их компонентам может проводиться с помощью как одноплексного (ImmunoCAP), так и мультиплексного (ImmunoCAP Immuno Solid-phase Allergen Chip [ISAC]) методов. Одноплексный анализ определяет уровень IgE против одного выбранного анализируемого аллергена, в то время как мультиплексный анализ использует фиксированный набор из 112 рекомбинантных или очищенных нативных компонентов аллергенов, полученных более чем из 50 источников [2].

Существуют и другие традиционные методы аллергодиагностики: кожные пробы, провокационные тесты, определение sIgE к отдельным аллергенам, но результат проведения диагностики часто зависит от технологии и подходов к интерпретации результатов [3, 4]. Воспроизводимость тестирования *in vivo* может быть проблематична из-за нестандартизированных аллергенных экстрактов или использования различных шкал для интерпретации результатов [5]. Дополнительные ограничения по проведению традиционного тестирования с применением методов *in vivo* актуальны для пациентов с тяжёлыми формами аллергических патологий с нестабильным течением; особого внимания требуют пациенты с поражением кожных покровов и сочетанными клиническими проявлениями разных заболеваний. В согласительном документе Всемирной организации здравоохранения (World Allergy Organization), Международной программы ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) и Глобальной европейской сети

по аллергии и астме (Global Allergy and Asthma Excellence Network) (WAO-ARIA-GA2LEN) молекулярная диагностика аллергии рекомендуется в качестве третьей линии диагностики, когда проведение кожного тестирования и лабораторных методов определения sIgE ограничено или имеются сложности в интерпретации. Мультиплексная диагностика особенно показана пациентам со сложным спектром сенсибилизации, наличием тяжёлого течения аллергических заболеваний и их сочетанием; у детей раннего возраста с ограниченной площадью поверхности кожи; пожилых людей, когда снижается кожная чувствительность, а также в случаях, когда невозможно отменить терапию, мешающую проведению кожного тестирования [6]. Молекулярная аллергодиагностика повышает точность определения спектра сенсибилизации, позволяет отличить истинную сенсибилизацию от перекрёстной и во многом определяет показания к иммунотерапии аллергенами [7].

В когорте пациентов с тяжёлыми аллергическими заболеваниями активно ведётся поиск различных маркеров, позволяющих подобрать более эффективные терапевтические подходы. В настоящее время остаётся открытым вопрос о влиянии аллергенов на формирование, течение и прогрессирование заболевания у пациентов с тяжёлыми формами аллергопатологии. В процессе библиографического поиска были найдены единичные публикации, посвящённые поиску молекул, отличающих тяжёлое течение аллергических заболеваний от лёгкого и среднетяжёлого, с помощью молекулярной аллергодиагностики [7–10]. Возможность рассматривать спектр сенсибилизации к различным группам аллергенов в качестве предикторов тяжёлого течения аллергических заболеваний изучена не до конца.

**Цель исследования** — оценить информативность молекулярной аллергодиагностики методом ISAC ImmunoCAP в реальной клинической практике у пациентов с тяжёлым течением бронхиальной астмы и атопического дерматита.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое ретроспективное выборочное неконтролируемое исследование.

## Критерии соответствия

**Критерии включения:** пациенты старше 18 лет; пациенты, являющиеся кандидатами на назначение генно-инженерной биологической терапии, с подтверждённым ранее атопическим фенотипом тяжёлой бронхиальной астмы (тБА) и тяжёлого атопического дерматита (тАтД) или сочетания данных заболеваний; наличие тБА неконтролируемого течения, несмотря на соблюдение максимально оптимизированного лечения [11]; наличие тАтД с распространённым или диффузным характером поражения кожных покровов, протекающего с длительными обострениями, редкими и непродолжительными периодами ремиссии (частота обострений 5 раз в год и более, длительность ремиссии 1–1,5 месяца) [12]; для формирования группы 3 — наличие сочетания тБА и тАтД.

**Критерии не включения:** отсутствие сенсibilизации при ранее проведённой верификации диагноза; лёгкая/среднетяжёлая БА как основное заболевание; лёгкий/среднетяжёлый АтД как основное заболевание.

## Условия проведения

Исследование выполнено на базе специализированного референсного центра города Москвы.

## Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с 03.04.2023 по 31.08.2023.

## Описание медицинского вмешательства

Проанализированы данные 100 пациентов, являющихся кандидатами для проведения генно-инженерной биологической терапии по поводу тБА (63 пациента; группа 1), тАтД (20 пациентов; группа 2) или их сочетания (17 пациентов; группа 3). В анализ включали только инициальные характеристики пациентов; динамику показателей на фоне проводимой терапии не оценивали.

У пациентов были проанализированы клинико-анамнестические характеристики: возраст; пол; статус курения; индекс массы тела; степень ожирения; возраст дебюта симптомов бронхиальной астмы (БА) и появления симптомов АтД; тип БА (аллергическая и неаллергическая); функциональные показатели при БА: объём форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ , %);  $ОФВ_1$  (л). Проводили также инициальную оценку, в том числе рекомендуемых для рутинного применения опросников и шкал, а именно: результаты баллов АСТ (Asthma Control Test); SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis); IGA (Investigator's global assessment); EASI (Eczema Area and Severity Index); BSA (Body Surface Area); DQLI (Dermatology Life Quality Index); POEM (Patient-Oriented Eczema Measure).

Производили оценку наличия сопутствующих Т2-заболеваний: аллергического риноконъюнктивита (АРК); коморбидного АтД в группе тБА; коморбидной БА в группе тАтД; хронического полипозного

риносинусита (ХПРС), пищевой аллергии, включая перекрёстную. Проводили также анализ распространённости сопутствующей патологии: гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС).

Анализ спектра сенсibilизации, проводимый с помощью аллергочипа ImmunoCAP ISAC (immuno-solid phase allergen chip — твердофазный иммуноаллергочип) компании Thermo Fisher Scientific (США), выполнен пациентами амбулаторно в добровольном порядке с последующим предоставлением результатов исследования.

## Основной исход исследования

Соответственно полученным данным была выявлена сенсibilизация к бытовым, эпидермальным, пыльцевым, грибковым, а также пищевым аллергенам с истинной и перекрёстной пищевой гиперчувствительностью.

## Дополнительные исходы исследования

Дополнительно производился анализ корреляционных связей в представленных в исследовании группах.

## Методы регистрации исходов

При проведении молекулярной диагностики проводили оценку статистической значимости различных компонентов аллергенов категориальным способом. При выявлении уровня аллергокомпонента в сыворотке выше 0,3 ISU-E (стандартизованных единиц) регистрировали наличие сенсibilизации, ниже 0,3 ISU-E — её отсутствие.

## Этическая экспертиза

Все участники исследования были проинформированы об исследовании, принимали в нём участие добровольно и подписали информированное согласие на участие в исследовании.

## Статистический анализ

Математическую и статистическую обработку данных проводили с использованием статистических пакетов языка программирования Python 3.10 в среде IDE Visual Studio Code 1.76.1 (Universal). Сбор и хранение данных происходили с использованием пакета программ Microsoft Office 365 (пакет Excel). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (ДИ 95%), при ненормальном распределении — с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Проверку на нормальность распределения количественных признаков проводили с помощью теста Шапиро–Уилка. Для сравнения таких данных использовали t-критерий Стьюдента между

двумя группами. Методом однофакторного дисперсионного анализа апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Геймса–Хауэлла между тремя и более группами. Сравнение двух групп, данные которых имели отличное от нормального распределение, проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для трёх и более групп использовали H-критерий Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения проводили с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Для сравнения категориальных признаков использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Корреляционную связь между двумя количественными показателями определяли с помощью коэффициента корреляции Пирсона при нормальном распределении и коэффициента ранговой корреляции Спирмена — при ненормальном распределении.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

Средний возраст пациентов в общей когорте составил 44 года (SD  $\pm 14$  лет). Мужчины составили 42% (ДИ 95% 32,2–52,3) выборки, женщины — 58% (ДИ 95% 47,7–67,8). В группах тАтД и тБА перечисленные патологии чаще встречались у женщин, в то время как тАтД+тБА больше распространены у мужчин ( $p=0,0039$ ). В группах 2 и 3 пациенты были статистически значимо моложе, чем в группе 1 (Me 31 и 36 против 52;  $p < 0,0001$ ). Доля курящих пациентов составила 23%. Наибольший процент приходился на пациентов с нормальной массой тела ( $n=38$ , 40,2%; ДИ 95% 30,4–50,7). Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) для общей выборки составило 25,8 $\pm$ 5,7 кг/м<sup>2</sup> (ДИ 95% 24,65–26,95); избыточная масса тела и ожирение соответствовали 33% (ДИ 95% 23,8–43,3) и 20,6% (ДИ 95% 13,1–30,0) соответственно. У 6,2% (ДИ 95% 2,3–13,0) пациентов регистрировалась недостаточная масса тела. Наибольшее значение ИМТ составило в группе 1 ( $p=0,0403$ ). В табл. 1 представлена характеристика количественных показателей, в табл. 2 — категориальных.

Тип БА был проанализирован для групп 1 и 3. В группе 1 аллергическая БА была установлена в 100% случаев, неаллергическая БА в сочетании с аллергической наблюдалась у 5 (16,6%) пациентов.

Для комбинации групп 1 и 3 / 2 и 3 проанализированы значения возраста дебюта БА и АтД. Для групп 1 и 3 получено медианное значение для БА 21 год (Q1–Q3: 6–40). В комбинации групп 2 и 3 медиана возраста старта симптомов АтД составила 1 год (Q1–Q3: 1–3). Возраст дебюта БА был статистически значимо выше в группе 1, чем в группе 3 (Me 28 и 5 лет соответственно;  $p=0,0003$ ).

Для групп 1 и 3 проведён анализ функциональных параметров ОФВ<sub>1</sub> (%) и ОФВ<sub>1</sub> (л). Для ОФВ<sub>1</sub> (%) среднее значение составило 78,3 $\pm$ 21 (ДИ 95% 73,6–82,9); при анализе ОФВ<sub>1</sub> (л) получено медианное значение 2,4 л (Q1–Q3: 1,91–3,35). При оценке функциональных проб уровень

ОФВ<sub>1</sub> (л) существенно был выше в группе 3, чем в группе 1 ( $p=0,0156$ ).

Уровень общего IgE (МЕ/мл) оказался статистически значимо выше в группах 2 и 3 в сравнении с группой 1 ( $p < 0,0001$ ). При оценке показателя уровня эозинофилов (кл./мкл) обнаружено, что в группах 2 и 3 число клеток в 1 мкл выше, чем в группе 1 ( $p=0,0003$ ).

Для групп 1 и 3 оценка контроля тБА производилась по опроснику АСТ. Выявлено, что медианное значение составляет 16 баллов (Q1–Q3: 11–19).

Для групп 2 и 3 проводили оценку степени тяжести и уровня качества жизни пациентов с использованием данных валидизированных опросников для АтД: IGA, SCORAD, EASI, BSA, DQI и РОЕМ (табл. 3).

В общей когорте ( $n=100$ ) оценивали распространённость различных Т2-коморбидностей. АРК встречался в 91% случаев (ДИ 95% 83,6–95,8). АтД лёгкой степени в качестве сопутствующего заболевания для группы 1 регистрировался в 4,8% случаев (ДИ 95% 1,0–13,3) и 1,6% (ДИ 95% 0,0–8,5) в состоянии ремиссии. В качестве сопутствующего заболевания БА лёгкой степени для группы 2 составила 15% случаев (ДИ 95% 3,2–37,9), средней степени тяжести — 30% (ДИ 95% 11,9–54,3). ХПРС обнаружен в 20% случаев (ДИ 95% 12,7–29,2) в общей выборке, значительно чаще встречаясь в группе 1 ( $p=0,02$ ). У 2% пациентов в общей выборке установлена хроническая спонтанная крапивница (ДИ 95% 0,2–7,0), хронические индуцированные формы крапивницы установлены в 1% случаев (ДИ 95% 0,0–5,4). Пищевая аллергия диагностирована в 25% случаев (ДИ 95% 16,9–34,7), которая чаще встречалась в группах 2 и 3 ( $p=0,0053$ ), а перекрёстная пищевая аллергия — в 44% (ДИ 95% 34,1–54,3).

Что касается остального спектра сопутствующих заболеваний, то в общей когорте зарегистрирована ГЭРБ в 8,1% случаев (ДИ 95% 3,6–15,3), в группах 1 и 3 — ХОБЛ в 8,8% (ДИ 95% 3,6–17,2). Оба заболевания не имели существенных различий в группах. Статистически значимых различий по статусу курения в группах не получено. Непереносимость НПВС статистически значимо чаще встречалась в группе 1 ( $p=0,0187$ ), встречаемость в общей когорте достигла 16% (ДИ 95% 9,4–24,7).

### Основные результаты исследования

Анализ спектра сенсibilизации к бытовым, эпидермальным, грибковым, пыльцевым, пищевым аллергенам отражены в табл. 4. В объединённой когорте пациентов преобладает сенсibilизация к пыльцевым и эпидермальным аллергенам, пищевая сенсibilизация присутствует более чем в половине случаев.

При анализе спектра сенсibilизации в каждой из групп (табл. 5) самыми распространёнными остаются эпидермальная и пыльцевая сенсibilизация, однако в группах 2 и 3, где присутствует тАтД, распространение также получили грибковая и пищевая сенсibilизации ( $p < 0,0001$ ).

**Таблица 1.** Характеристики групп пациентов с тяжёлым течением атопического дерматита, бронхиальной астмы и сочетанной патологии**Table 1.** Characteristics of groups of patients with severe atopic dermatitis, bronchial asthma and combined pathology

Показатель	Название группы	Статистические показатели		
		M±SD / Me	95% ДИ / Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	n
Возраст, лет	тБА	52	40–59	63
	тАтД	31	27–47	20
	тАтД+тБА	36	28–44	17
Возраст дебюта БА, лет	тБА	28	7–48	63
	тАтД+тБА	5	3–13	17
АСТ, балл (N 4–25)	тБА	15	10–20	63
	тАтД+тБА	16	12–19	17
ОФВ <sub>1</sub> , %	тБА	78,3±21,8	72,8–83,8	63
	тАтД+тБА	78,1±18,6	68,6–87,7	17
ОФВ <sub>1</sub> , л	тБА	2,33	1,77–3,10	62
	тАтД+тБА	3,20	2,44–3,86	15
Возраст дебюта АтД, лет	тАтД	1	1–3	20
	тАтД+тБА	1	1–5	17
SCORAD SCORE	тАтД	73,8±19,7	64,6–83,1	20
	тАтД+тБА	72,3±18,0	63,0–81,6	17
IGA	тАтД	4	3–4	20
	тАтД+тБА	4	3–4	16
EASI	тАтД	40±19	31–49	20
	тАтД+тБА	41±18	31–50	17
BSA	тАтД	78	67–100	17
	тАтД+тБА	85	64–99	15
DQLI	тАтД	15±9	10–19	16
	тАтД+тБА	18±8	13–23	12
РОЕМ	тАтД	20±7	16–23	15
	тАтД+тБА	18±9	12–23	12
Общий IgE, МЕ/мл (N 0–130)	тБА	280	151–462	62
	тАтД	2000	1024–3644	19
	тАтД+тБА	2000	487–3000	17
Эозинофилы, кл/мкл	тБА	258	155–450	61
	тАтД	700	200–1110	19
	тАтД+тБА	540	370–786	17
FeNO, ppb	тБА	14	9–27	10
	тАтД+тБА	19	12–22	7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	тБА	26,40	22,20–30,05	63
	тАтД	21,80	19,40–25,80	17
	тАтД+тБА	22,70	21,50–26,60	17

*Примечание.* АтД/тАтД — атопический дерматит/тяжёлый атопический дерматит; БА/тБА — бронхиальная астма/тяжёлая бронхиальная астма; ОФВ<sub>1</sub> — объём форсированного выдоха за 1-ю секунду; ИМТ — индекс массы тела.

*Note.* АтД/тАтД — atopic dermatitis/severe atopic dermatitis; БА/тБА — bronchial asthma/severe bronchial asthma; ОФВ<sub>1</sub> — forced expiratory volume in 1st second; ИМТ — body mass index.

**Таблица 2.** Дополнительные клинические характеристики пациентов в группах  
**Table 2.** Additional clinical characteristics of patients in the groups

Показатель	Категории	Группа, n (%)		
		тАтД	тБА	тАтД+тБА
Пол	Женский	11 (55,0)	43 (68,3)	4 (23,5)
	Мужской	9 (45,0)	20 (31,7)	13 (76,5)
Аллергическая atopическая БА	Отсутствует	0 (0,0)	15 (23,8)	3 (17,6)
	Присутствует	0 (0,0)	63 (100)	17 (100,0)
Сочетание аллергической и неаллергической БА	Отсутствует	0 (0,0)	60 (95,2)	15 (88,2)
	Присутствует	0 (0,0)	3 (4,8)	2 (11,8)
Курение	Отсутствует	16 (80,0)	48 (76,2)	13 (76,5)
	Присутствует	4 (20,0)	15 (23,8)	4 (23,5)
	Недостаточная	3 (17,6)	3 (4,8)	0 (0,0)
Масса тела (ИМТ, категориальное значение)	Нормальная	8 (47,1)	20 (31,7)	11 (64,7)
	Избыток	4 (23,5)	24 (38,1)	4 (23,5)
	Ожирение	2 (11,8)	16 (25,4)	2 (11,8)
ГЭРБ	Отсутствует	18 (90,0)	57 (91,9)	16 (94,1)
	Присутствует	2 (10,0)	5 (8,1)	1 (5,9)
ХОБЛ	Отсутствует	0 (0,0)	58 (92,1)	15 (88,2)
	Присутствует	0 (0,0)	5 (7,9)	2 (11,8)

*Примечание.* АтД/тАтД — atopический дерматит/тяжёлый atopический дерматит; БА/тБА — бронхиальная астма/тяжёлая бронхиальная астма; ИМТ — индекс массы тела; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких.

*Note.* АтД/тАтД — atopic dermatitis/severe atopic dermatitis; БА/тБА — bronchial asthma/severe bronchial asthma; ИМТ — body mass index; ГЭРБ — gastroesophageal reflux disease; ХОБЛ — chronic obstructive pulmonary disease.

**Анализ спектра сенсibilизации в группах методом ImmunoCAP ISAC.** Производился анализ распространённости различных компонентов аллергенов в каждой из групп. В случае пыльцевых аллергокомпонентов (рис. 1) было определено, что Bet v 1 чаще встречается в группе 2 (90%), реже — в группах 1 и 3 (60,3 и 76,5% соответственно;  $p=0,034$ ). Bet v 2 и Ole e 7 обнаружены лишь в группе 2 в 10% случаев ( $p=0,0169$ ). Ole e 9 распространён в группах 2 и 3 на сопоставимом уровне — 45 и 47,1% случаев соответственно ( $p < 0,0001$ ). Сун d 1 определялся в группах 2 и 3 в 55 и 47,1% случаев соответственно ( $p=0,003$ ), в группе 1 — реже (19%). Частота встречаемости Ph p 1 выше в группе 2, чем в группах 1 и 3 (75, 41,3 и 47,1% соответственно;  $p=0,0311$ ). Ph p 1 выявлялся чаще в группе 2 (30%), чем в группах 1 и 3 (4,8 и 5,9% соответственно;  $p=0,0038$ ). Распространённость Ph p 11 также выше в группе 2, чем в группе 1 (15 против 1,6%;  $p=0,0186$ ). Art v 1 встречался чаще в группе 3 (17,6%) по сравнению с группами 1 и 2 (1,6 и 10% соответственно;  $p=0,0329$ ). Par j 2 выявлялся на одинаково сопоставимом уровне для групп 2 и 3 (35 и 35,3% соответственно;  $p < 0,0001$ ). Аллергокомпонент Art v 1 статистически чаще обнаруживался в группе 2 по сравнению с группами 1 и 3 (55 против 7,9 и 35,3% соответственно;  $p < 0,0001$ ).

При анализе бытовых аллергокомпонентов были определены статистически значимые различия для Der p 23: данный компонент выявлен в 10% случаев в группе 2 ( $p=0,0169$ ), а в группах 1 и 3 Der p 23 не обнаружен.

**Таблица 3.** Описательная статистика оценочных шкал и опросников для atopического дерматита при объединении данных групп 2 и 3

**Table 3.** Descriptive statistics of assessment scales and questionnaires for atopical dermatitis when data from groups 2 and 3 were combined

Тест	M±SD / Me	95% ДИ / Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Min	Max
SCORAD	73,1±18,7	66,9–79,4	34,7	101,0
IGA	4	3–4	2	4
EASI	40±18	34–46	5	70
BSA	85	66–100	17	100
DQLI	16±8	13–19	3	30
POEM	20	14–25	4	28

При анализе эпидермальных аллергокомпонентов (рис. 2) были выявлены статистически значимые различия для Can f 1. Частота встречаемости данной молекулы выше в группе 3 (88,2%), чем в группах 1 и 2 (36,5 и 55% соответственно;  $p=0,0006$ ). В группе 3 по сравнению с группами 1 и 2 распространённость сенсibilизации к ряду молекул выше: Can f 4 (58,8, 22,2 и 15% соответственно;  $p=0,0042$ ), Can f 5 (64,7, 31,7 и 45%;  $p=0,0424$ ), Can f 6 (64,7, 28,6 и 25%;  $p=0,013$ ), Fel d 2 (47,1, 17,5 и 15%), Equ c 1 (64,7, 22,2 и 25%;  $p=0,0027$ ), Mus m 1 (29,4, 1,6 и 15%).

Таблица 4. Анализ распределения статуса сенсibilизации в общей выборке

Table 4. Analysis of the distribution of sensitization status in the total sample

Статус	Спектр сенсibilизации, %/ДИ 95%				
	Бытовая	Грибковая	Пищевая	Пыльцевая	Эпидермальная
-	73/63,2–81,4	74/64,3–82,3	45/35,0–55,3	16/9,4–24,7	13/7,1–21,2
+	27/18,6–36,8	26/17,7–35,7	55/44,7–65,0	84/75,3–90,6	87/78,8–92,9

Таблица 5. Анализ спектра сенсibilизации в каждой из групп

Table 5. Analysis of the sensitization spectrum in each group

Тип сенсibilизации	Категория	Группа			p
		тБА	тАтД	тАтД + тБА	
Бытовая	Отсутствует	46 (73)	9 (45)	12 (70,6)	0,7311
	Присутствует	17 (26)	11 (55)	5 (29,4)	
Эпидермальная	Отсутствует	12 (19,0)	3 (10)	0 (0,0)	0,0576
	Присутствует	51 (81,0)	18 (90)	17 (100,0)	
Грибковая	Отсутствует	56 (88,9)	6 (30)	9 (52,9)	<0,0001* pBA-AD <0,0001 pBA-Combo <0,0001
	Присутствует	7 (11,1)	14 (70)	8 (47,1)	
Пищевая	Отсутствует	39 (61,9)	4 (20,0)	2 (11,8)	<0,0001* pBA-AD=0,0022 pBA-Combo=0,0007
	Присутствует	24 (38,1)	16 (80,0)	15 (88,2)	
Пыльцевая	Отсутствует	12 (19,4)	2 (10,0)	0 (0,0)	0,0884
	Присутствует	50 (81,6)	18 (85,0)	17 (100,0)	

Примечание. тБА — тяжёлая бронхиальная астма; тАтД — тяжёлый атопический дерматит.

Note. тБА — severe bronchial asthma; тАтД — severe atopic dermatitis.

При анализе сенсibilизации к пищевым алергокомпонентам (рис. 3) определены статистически значимые различия. Встречаемость Ara h 8 выше в группе 2 (60%) по сравнению с группами 1 и 3 (19 и 41,2% соответственно;  $p=0,0016$ ). Gal d 5 был обнаружен только в группе 2 (10%;  $p=0,0169$ ). В группах 2 и 3 по сравнению с группой 1 преобладают следующие алергокомпоненты: Gly m 4 (40, 41,2 и 7,9% соответственно;  $p=0,0004$ ), Cor a 1.0401 (60, 58,8 и 30,2;  $p=0,0159$ ), Pru p 3 (30, 29,4 и 0%;  $p<0,0001$ ), Ana o 2 (10, 17,6 и 0%;  $p=0,0064$ ), Gad s 1 (30, 35,3 и 0%;  $p<0,0001$ ), Gal d 1 (25, 35,3 и 3,2%;  $p=0,0005$ ), Gal d 2 (20, 23,5 и 0%;  $p=0,0006$ ), Gal d 3 (15, 17,6 и 7,9%;  $p=0,0206$ ).

В группе 3 чаще по сравнению с группами 1 и 2 выявляются Mal d 1 (64,7, 25,4 и 55,5% соответственно;  $p=0,0027$ ), Pru p 1 (58,8, 25,4 и 45%;  $p=0,0216$ ), Cor a 1.0101 (64,7, 22,2 и 40%;  $p=0,0032$ ), Jug r 1 (17,6, 1,6 и 5%;  $p=0,0264$ ). Распространённость сенсibilизации к Bos d lactoferrin и Bos d 6 выше в группе 3 по сравнению с группой 1 (17,6 и 3,2% соответственно;  $p=0,0066$ ).

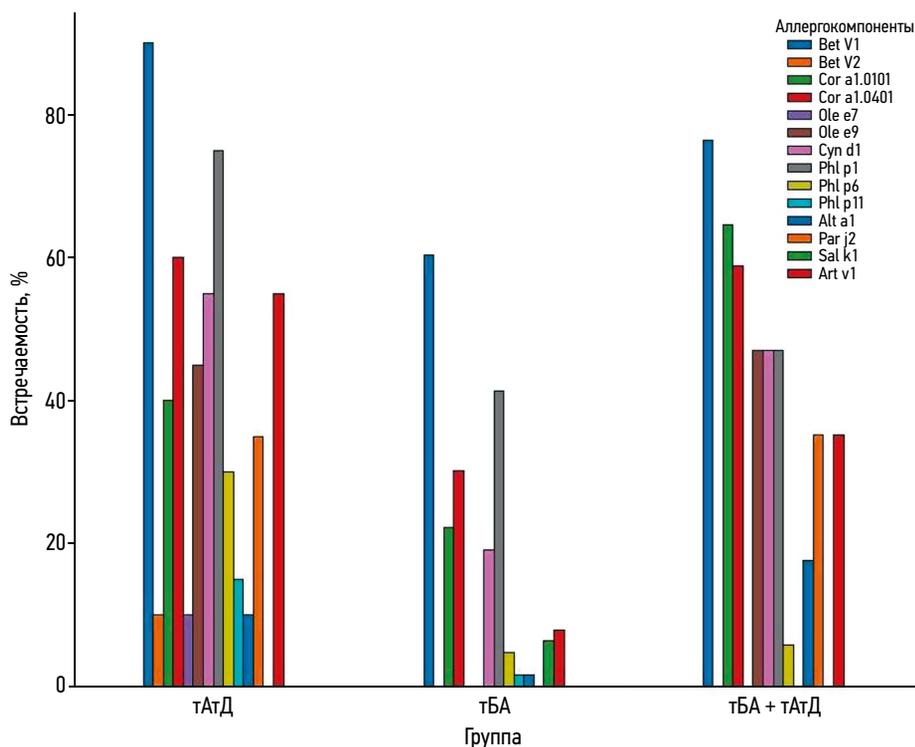
При анализе грибковых алергокомпонентов были определены статистически значимые различия для Alt a 1 ( $p=0,0186$ ), Asp f 6 ( $p<0,0001$ ). Алергокомпонент Alt a 1 выявлен в группах 1 и 3 (1,6 и 15% соответственно), в группе 2 не обнаружен. Компонент Asp f 6 встречался в группах 2 и 3 (35 и 29,4% соответственно) и отсутствовал в группе 1.

По результатам статистической обработки обнаружен 31 наиболее значимый алергокомпонент из 86 (рис. 4).

В общей когорте пациентов производился анализ распространённости и значимости алергокомпонентов у пациентов с коморбидностью АРК, БА и АтД ( $n=28$ ). При оценке распространённости различных молекул в данной группе (рис. 5) обращает на себя внимание преобладание на высоком уровне эпидермальных алергенов (Fel d 1, Can f 1, Can f 5, Fel d 4, Equ c 1, Can f 6, Can f 4, Fel d 2, Can f 2, Mus m 1, Can f 3), на втором месте по распространённости находится молекула пыльцы берёзы Bet v 1, в связи с чем отмечается высокий процент распространённости перекрёстных PR-10 белков (Mal d 1, Cor a 1.0101, Aln g 1, Cor a 1.0401, Pru p 1, Ara h 8, Gly m 4). Помимо вышеперечисленных пыльцевых молекул, на высоком уровне представлена сенсibilизация к молекулам Ph p 1, Cyn d 1 и Ole e 9. При анализе значимости алергокомпонентов в формировании Т2-заболеваний (у пациентов с сочетанием АтД, БА, АРК) вновь обращает на себя внимание преобладание эпидермальных молекул (Can f 4, Can f 2, Equ c 1, Fel d 4, Can f 1) (рис. 6).

### Дополнительные результаты исследования

На тепловых картах представлен дополнительный корреляционный анализ клинико-эпидемиологических данных (рис. 7–9).

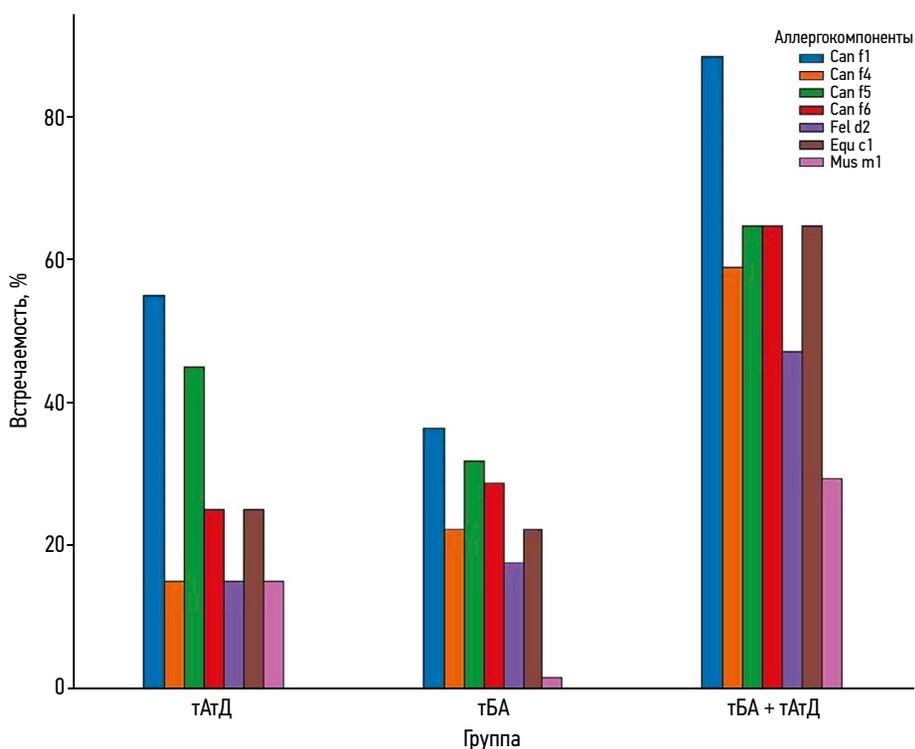


**Рис. 1.** Распространённость сенсibilизации к пыльцевым алергокомпонентам в каждой из групп наблюдения.

*Примечание.* тАтД — тяжёлый атопический дерматит; тБА — тяжёлая бронхиальная астма.

**Fig. 1.** Prevalence of sensitization to pollen allergy components in each group.

*Note.* тАтД — severe atopic dermatitis; тБА — severe bronchial asthma.



**Рис. 2.** Распространённость сенсibilизации к эпидермальным алергокомпонентам в каждой из групп наблюдения.

*Примечание.* тАтД — тяжёлый атопический дерматит; тБА — тяжёлая бронхиальная астма.

**Fig. 2.** Prevalence of sensitization to epidermal allergy components in each group.

*Note.* тАтД — severe atopic dermatitis; тБА — severe bronchial asthma.

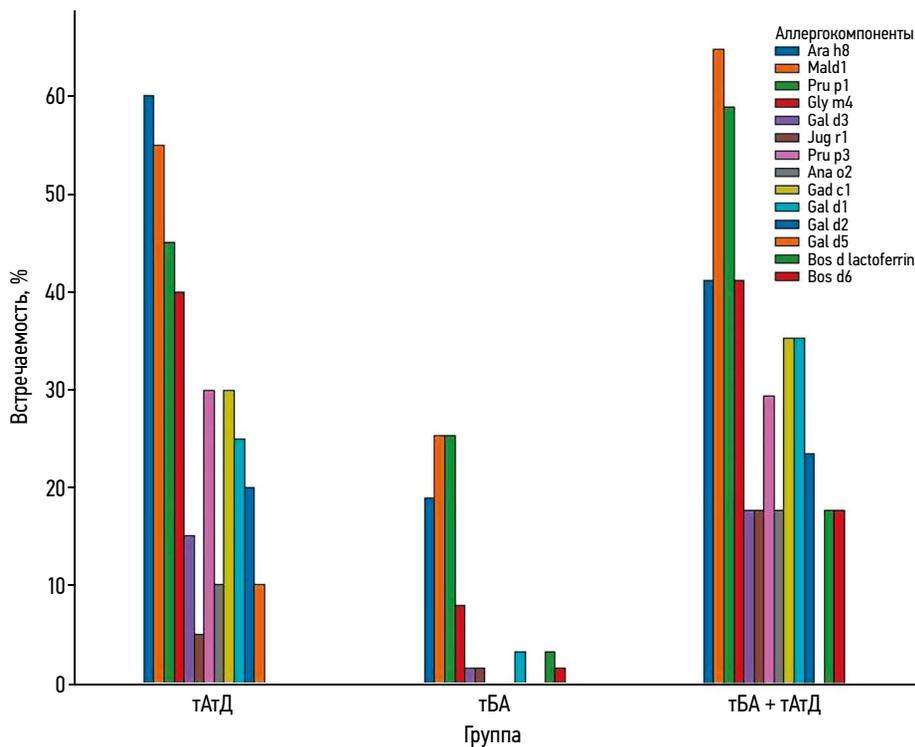


Рис. 3. Распространённость сенсibilизации к пищевым алергокомпонентам в каждой из групп наблюдения.

Примечание. тАтД — тяжёлый атопический дерматит; тБА — тяжёлая бронхиальная астма.

Fig. 3. Prevalence of sensitization to food allergy components in each group.

Note. тАтД — severe atopic dermatitis; тБА — severe bronchial asthma.

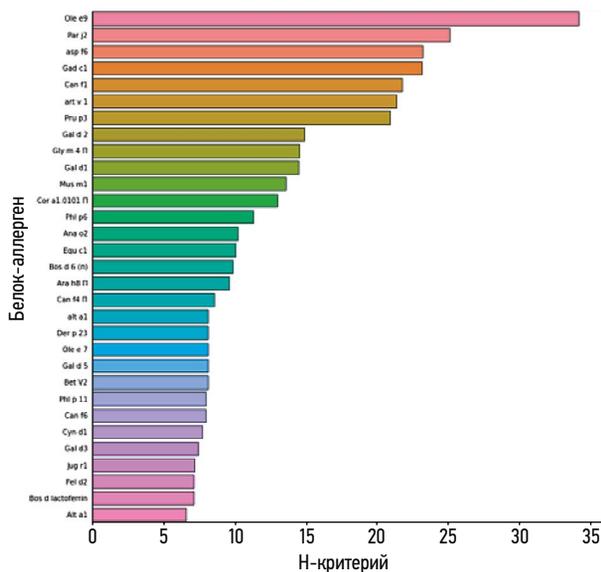


Рис. 4. Уровень значимости алергокомпонентов из панели ISAC ImmunoCAP.

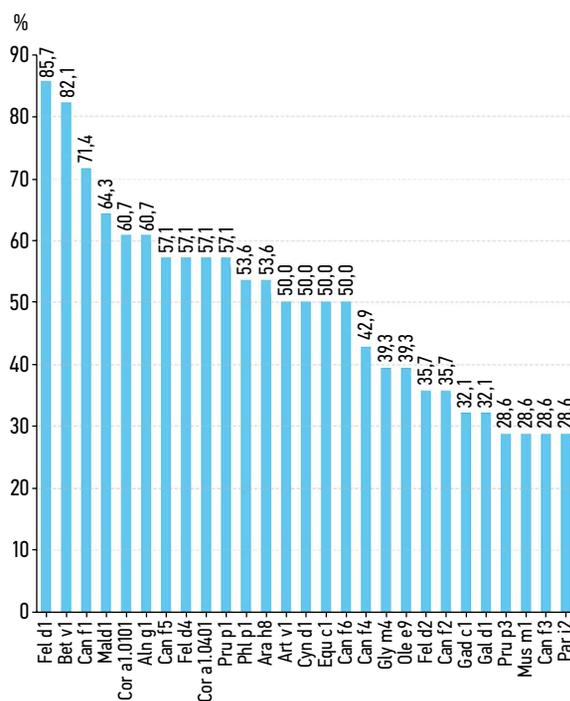
Fig. 4. Level of significance of allergy components from the ISAC ImmunoCAP panel.

По результатам анализа составлены профили для каждой группы.

В группе 1 было обнаружено, что у пациентов более старшего возраста наблюдается снижение значения  $ОФВ_1$  (л) с коэффициентом корреляции  $r=-0,621$  ( $p < 0,0001$ ). У женщин значение  $ОФВ_1$  (л) ниже, чем у мужчин ( $r=-0,505$ ;  $p < 0,0001$ ), позже манифестирует

бронхиальная астма ( $r=0,386$ ;  $p=0,002$ ). В группе 1 наблюдается обратная зависимость между значением  $ОФВ_1$  (л) и возрастом начала проявления БА ( $r=-0,367$ ;  $p=0,003$ ). Аллергическая бронхиальная астма и наличие ХПРС имеют прямую зависимость друг от друга ( $r=0,767$ ;  $p < 0,0001$ ). Повышение уровня эозинофилов соответствует повышению частоты обнаружения ХПРС ( $r=0,303$ ;  $p < 0,016$ ). У пациентов из группы 1 с ХПРС наблюдается прямая зависимость с непереносимостью НПВС ( $r=0,719$ ;  $p < 0,0001$ ). У пациентов группы 1 аллергическая БА сочетается также с непереносимостью НПВС ( $r=0,868$ ;  $p < 0,0001$ ) и хронической спонтанной крапивницей ( $r=0,324$ ;  $p=0,010$ ). Интересно отметить, что чем раньше у пациентов начинаются проявления БА, тем больше вероятность сенсibilизации к бытовым алергенам ( $r=-0,346$ ;  $p=0,005$ ). Дополнительно, у пациентов с сенсibilизацией к бытовым алергенам обнаруживается прямая корреляция с пищевой аллергией ( $r=0,344$ ;  $p < 0,006$ ). Курящие пациенты и пациенты с ХОБЛ имеют прямую зависимость с развитием неаллергического типа БА ( $r=0,4$ ;  $p < 0,001$ , и  $r=0,486$ ;  $p < 0,0001$ , соответственно). У пациентов с перекрёстной пищевой аллергией наблюдается прямая корреляционная связь с сенсibilизацией к грибковым алергенам ( $r=0,316$ ;  $p=0,012$ ) и пыльце ( $r=0,305$ ;  $p=0,015$ ).

В группе 2 обнаружено, что сенсibilизация к бытовым алергенам имеет прямую зависимость с ХПРС ( $r=0,459$ ;  $p=0,042$ ); также наблюдается прямая зависимость уровня эозинофилов и наличия пищевой аллергии ( $r=0,488$ ;



**Рис. 5.** Распространённость молекул в группе пациентов с сочетанием аллергического риноконъюнктивита, бронхиальной астмы и атопического дерматита.

**Fig. 5.** Prevalence of molecules in the group of patients with a combination of allergic rhinoconjunctivitis, bronchial asthma and atopic dermatitis.

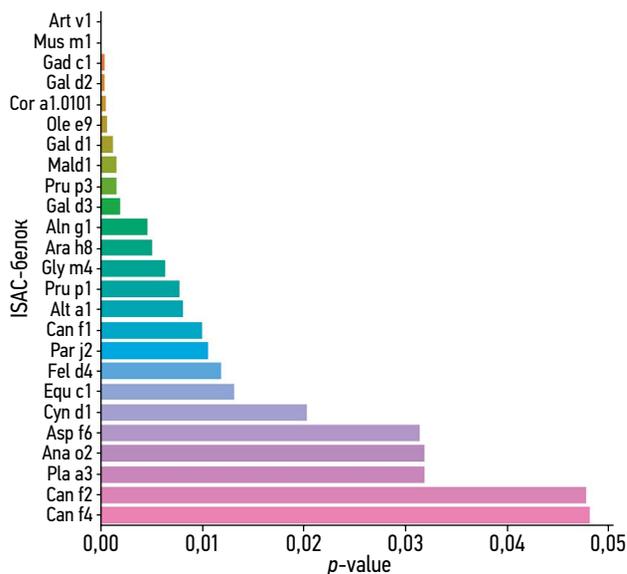
$p=0,029$ ) и сенсибилизации к бытовым аллергенам ( $r=0,477$ ;  $p=0,033$ ).

В группе 3 обнаружено, что у женщин распространён более низкий показатель ОФВ<sub>1</sub> (л) ( $r=-0,483$ ;  $p=0,05$ ). У всех пациентов с сенсибилизацией к пыльце БА дебютировала раньше ( $r=-0,667$ ;  $p=0,003$ ). Как и в группе 1, пациенты с сочетанием аллергической и неаллергической БА имеют прямую зависимость от курения ( $r=0,658$ ;  $p=0,004$ ) и ХОБЛ ( $r=1,000$ ;  $p < 0,0001$ ). При наличии сопутствующего АРК отмечаются снижение показателя ОФВ<sub>1</sub> (%) ( $r=-0,559$ ;  $p=0,02$ ) и повышение уровня эозинофилов ( $r=0,559$ ;  $p=0,02$ ). Значения шкалы SCORAD выше у пациентов с ожирением ( $r=0,490$ ;  $p=0,046$ ). У сенсибилизированных к грибковым аллергенам пациентов прослеживается прямая зависимость с пищевой аллергией ( $r=0,549$ ;  $p=0,022$ ), в том числе с перекрёстной ( $r=0,528$ ;  $p=0,029$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

В группах пациентов с тАтД чаще выявлялись полисенсибилизация и высокая встречаемость пищевых и грибковых аллергенов. При анализе спектра пыльцевой сенсибилизации в группах 2 и 3 наиболее распространены молекула Bet v 1 и перекрёстные молекулы PR-10 семейства (Mal d 1, Pru p 1, Ara h 8, Gly m 4, Cor a 1.04), а также Ole e 9, Cyn d 1, Ph p 1 и Par j 2. Эпидермальные



**Рис. 6.** Уровень значимости аллергокомпонентов из панели ISAC у пациентов с сочетанием аллергического риноконъюнктивита, бронхиальной астмы и атопического дерматита.

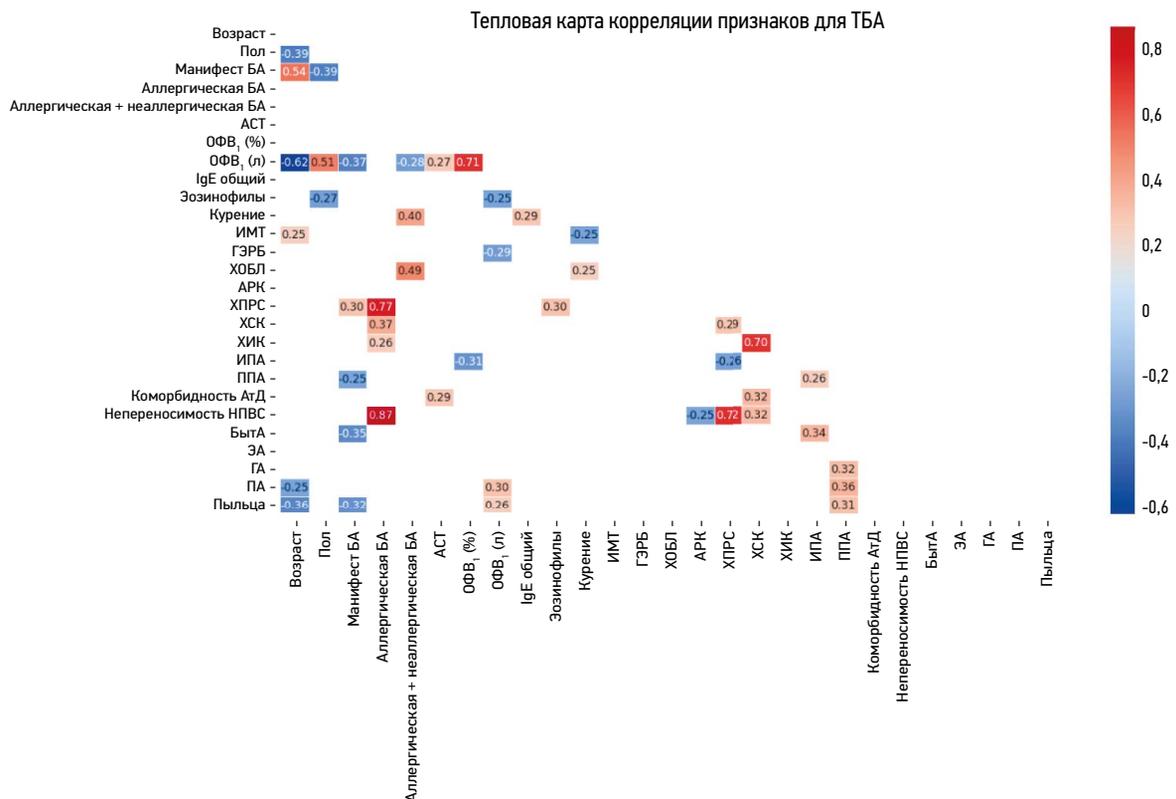
**Fig. 6.** Level of significance of allergic components from the ISAC panel in patients with a combination of allergic rhinoconjunctivitis, bronchial asthma and atopic dermatitis.

аллергены распространены во всех трёх группах. Среди них доминировали липокаины (Can f 1, Can f 4, Can f 6, Ecu q 1, Mus m 1), калликреин (Can f 5) и альбумин (Fel d 2). Наличие сенсибилизации к бытовым аллергенам выявлено только в группе 2 и только к молекуле Der p 23. Среди грибковых аллергенов в группах с тАтД преобладал аллерген Asp f 6, а компонент Alt a 1 — у пациентов с тБА. Среди пищевых аллергенов одними из самых распространённых молекул являются Gad c 1, Gal d 1, Gal d 2, Gal d 5 и Bos d 6.

### Обсуждение основного результата исследования

При анализе общей когорты выявлены гендерные фенотипические признаки. Так, в общей когорте преобладали женщины, при этом сочетанная патология (тАтД+тБА) встречалась чаще у мужчин ( $p=0,0039$ ). У женщин отмечена обратная корреляция с ОФВ<sub>1</sub> (л) как в группе 1, так и в группе 3. В группе 1 ранний дебют БА и продолжительность заболевания были связаны с более низкими функциональными параметрами [ОФВ<sub>1</sub> (л)], что подтверждено в одном из исследований [13].

В 100% случаев в исследуемой когорте была установлена аллергическая БА. Неаллергическая БА в сочетании с аллергической наблюдалась у 16,6%. В группе 3 развитие сценария заболевания шло по Т2-коморбидному типу, с чем был связан ранний дебют БА (медиана 5 лет). При анализе корреляций в группе 1 определена прямая связь между признаками, характерными для неаллергической БА: более поздний дебют (Me 28 лет), наличие ХПРС, эозинофилии, непереносимости НПВС [14]. В случае длительного анамнеза курения прослеживалась



**Рис. 7.** Корреляционный анализ клинико-эпидемиологических данных в группе 1.

*Примечание.* тБА — тяжёлая бронхиальная астма; БА — бронхиальная астма; ОФВ<sub>1</sub> — объём форсированного выдоха за 1-ю секунду; ИМТ — индекс массы тела; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких; АРК — аллергический риноконъюнктивит; ХПРС — хронический полипозный риносинусит; ХСК — хроническая спонтанная крапивница; ХИК — хроническая индуцированная крапивница; ИПА/ППА — истинная/перекрёстная пищевая аллергия; Комбо АтД — коморбидный atopический дерматит; Неперенос НПВС — непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов; БытА — бытовые аллергены; ЗА — эпидермальные аллергены; ГА — грибковые аллергены; ПА — пищевые аллергены; Пыльца — пыльцевые аллергены.

**Fig. 7.** Correlation analysis of clinical and epidemiologic data in group 1.

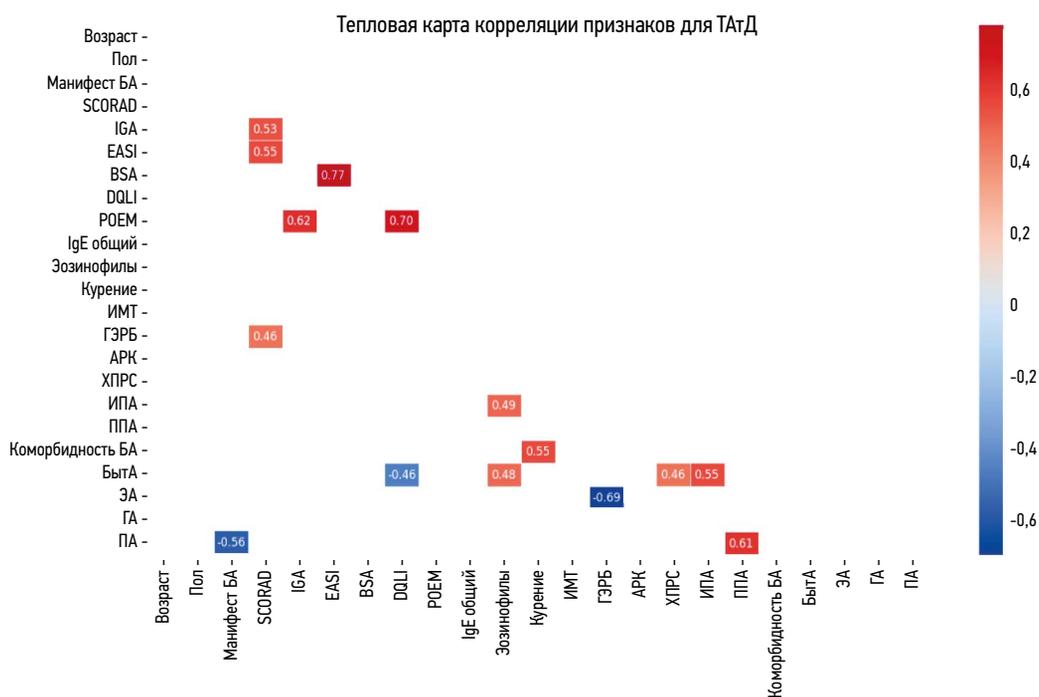
*Note.* тБА — severe bronchial asthma; БА — bronchial asthma; ОФВ<sub>1</sub> — forced expiratory volume in 1 second; ИМТ — body mass index; ГЭРБ — gastroesophageal reflux disease; ХОБЛ — chronic obstructive pulmonary disease; АРК — allergic rhinoconjunctivitis; ХПРС — chronic polyposis rhinosinusitis; ХСК — chronic spontaneous urticaria; ХИК — chronic induced urticaria; ИПА/ППА — true/cross food allergy; Комбо АтД — comorbid atopical dermatitis; Неперенос НПВС — intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs; БытА — household allergens; ЗА — epidermal allergens; ГА — fungal allergens; ПА — food allergens; Пыльца — pollen allergens.

корреляция между стажем курения, развитием ХОБЛ и неаллергической БА в группах 1 и 3.

Особенностью пациентов с тАтД (группы 2 и 3) по сравнению с общей когортой являются полисенсibilизация и достоверно более высокая встречаемость сенсibilизации к пищевым и грибковым аллергенам. В ранее проведённом исследовании мы показали, что в группе тАтД преобладает сенсibilизация к пяти и более группам аллергенов, что может быть обусловлено невозможностью полной элиминации причинно-значимых аллергенов [13]. В других исследованиях также было продемонстрировано, что пациенты с АтД имеют не только более широкий спектр сенсibilизации, но и более высокий уровень sIgE [7, 8]. В данной работе в группе АтД отмечался повышенный уровень общего IgE, дебют АтД приходился на первый год жизни. В статье М. Wojciechowska и соавт. [9] выявлена статистически значимая связь между уровнем общего IgE и продолжительностью АтД; у пациентов с более длительным анамнезом заболевания отмечался более

высокий уровень общего IgE в сыворотке крови. Вопрос связи общего IgE с тяжестью АтД остаётся открытым, так как авторы отдельных исследований отмечают значимую зависимость [15, 16], другие — нет [9, 17].

При анализе спектра пыльцевой сенсibilизации необходимо учесть, что данные специфичны для каждого региона Российской Федерации и могут отличаться от других географических зон. У пациентов всех трёх групп — жителей средней полосы — доминирует распространение Bet v 1 — мажорного аллергена пыльцы берёзы, особенно в группах с АтД. I. Mittermann и соавт. [10] показали, что Bet v 1 является причиной развития симптомов АтД чаще, чем аллергенные компоненты пыльцы трав (Ph p 1, Phl p 5, Phl p 2, Phl p 6). Данный аллерген относится к семейству PR-10 белков. В нашей работе высокая распространённость перекрёстной пищевой аллергии к другим белкам PR-10 семейства (Mal d 1, Pru p 1, Ara h 8, Gly m 4, Cor a 1.04) отмечена в группах 2 и 3. Перекрёстно-реактивные аллергены



**Рис. 8.** Корреляционный анализ клинико-эпидемиологических данных в группе 2.

*Примечание.* ТАтД — тяжёлый атопический дерматит; АД — атопический дерматит; БА — бронхиальная астма; ОФВ<sub>1</sub> — объём форсированного выдоха за 1-ю секунду; ИМТ — индекс массы тела; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких; АРК — аллергический риноконъюнктивит; ХПРС — хронический полипозный риносинусит; ХСК — хроническая спонтанная крапивница; ХИК — хроническая индуцированная крапивница; ИПА/ППА — истинная/перекрёстная пищевая аллергия; Комбо АтД — коморбидный атопический дерматит; Неперенос НПВС — непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов; БытА — бытовые аллергены; ЭА — эпидермальные аллергены; ГА — грибковые аллергены; ПА — пищевые аллергены; ПыльцаА — пыльцевые аллергены.

**Fig. 8.** Correlation analysis of clinical and epidemiologic data in group 2.

*Note.* ТАтД — severe atopic dermatitis; АД — atopic dermatitis; БА — bronchial asthma; ОФВ<sub>1</sub> — forced expiratory volume in 1 second; ИМТ — body mass index; ГЭРБ — gastroesophageal reflux disease; ХОБЛ — chronic obstructive pulmonary disease; АРК — allergic rhinoconjunctivitis; ХПРС — chronic polyposis rhinosinusitis; ХСК — chronic spontaneous urticaria; ХИК — chronic induced urticaria; ИПА/ППА — true/cross food allergy; Комбо АтД — comorbid atopic dermatitis; Неперенос НПВС — intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs; БытА — household allergens; ЭА — epidermal allergens; ГА — fungal allergens; ПА — food allergens; ПыльцаА — pollen allergens.

являются частой причиной астма-ассоциированной пищевой аллергии [18]. Данные факты нашли отображение и у пациентов с Т2-коморбидностью, где самыми распространёнными пыльцевыми компонентами были *Bet v 1*, а также белки PR-10 семейства. Молекула *Ole e 9* наиболее часто встречалась в группах 2 и 3 и имела, по данным авторов, наиболее существенный уровень значимости в общей когорте. Высокое распространение в группах имели также молекулы *Syn d 1* и *Ph p 1*. Эти данные совпадают с исследованиями групп J. Čelakovská и M. Wojciechowska [8, 9] и данными R. Vaňková и соавт. [7], где доказана связь между возникновением сенсibilизации к данным молекулярным компонентам и тяжестью АтД. Несмотря на то, что аллерген *Par j 2* более распространён в южных регионах России, *slgE* к нему часто определялся в исследуемых группах 2 и 3, занимая при этом второе место при оценке значимости.

Сенсibilизация к эпидермальным аллергенам была распространена во всех трёх группах. Среди молекул доминировали липокаины (*Can f 1*, *Can f 4*, *Can f 6*, *Ecu q 1*, *Mus m 1*), калликреин (*Can f 5*), альбумин (*Fel d 2*). Липокаины образуют одно из крупнейших семейств аллергенов

млекопитающих, включая более половины аллергенов, происходящих от пушных зверей. Липокаины присутствуют в шерсти, слюне и моче животных [19]. У детей наличие сенсibilизации к семейству липокаинов, особенно к *Equ s 1*, было связано не только с развитием БА [20], но и с её тяжёлым течением [21]. Множественная сенсibilизация к липокаинам, калликреину и компонентам секретоглобина способствует усилению воспаления бронхов у пациентов с тБА [20]. Была подтверждена достоверная взаимосвязь между сенсibilизацией к перхоти животных и развитием одновременно АтД, БА, АРК [22]. Данный факт продемонстрирован и в нашем исследовании при анализе подгруппы с Т2-коморбидностями. Помимо самого высокого распространения, эпидермальные аллергены являлись самыми значимыми в развитии Т2-коморбидности, что продемонстрировано на рис. 6, где при анализе значимости аллергокомпонентов в формировании Т2-заболеваний (у пациентов с сочетанием АтД, БА, АРК) преобладали эпидермальные аллергены. У взрослых сенсibilизация к *Fel d 1*, *Can f 1*, *Can f 2* и *Can f 3* и полисенсibilизация (сенсibilизация более чем к двум компонентам) ассоциировалась с ринитом, развитием БА и её тяжестью, а также повышением



комменсальных микроорганизмов, таких как дрожжи *Malassezia* spp., продемонстрировано, что конституциональные генетические дефекты в формировании кожного барьера при АтД могут быть усугублены воздействием грибковых аллергенов [29]. А.М. Saaf и соавт. [30] сообщают, что у людей со здоровой кожей при проведении тестирования с использованием пластыря с экстрактом *Malassezia sympodialis* (штамм ATCC 4213) выявлен профиль экспрессии генов, связанных с воспалением и иммунной защитой, аналогичный профилю экспрессии генов в больной коже при АтД. Среди алергокомпонентов в группах больных АтД преобладал аллерген Asp f 6 (с частотой 35% в группе 1 и 29,4% в группе 2;  $p < 0,001$ ), что является примечательным, поскольку данная молекула наряду с другими компонентами *Aspergillus* может встречаться у пациентов с патологией дыхательной системы, в том числе с тБА и аллергическим бронхолегочным аспергиллёзом [31]. При этом в группе 1 данный аллерген не выявлен ни у одного человека. У пациентов с тАтД Asp f 6 встречается часто по сравнению с АтД более лёгкого течения [8], причём сенсibilизация к Asp f 6 характерна для пациентов с началом АтД до 5 лет [8]. По нашим результатам, при оценке значимости аллергенов (см. рис. 1) было показано, что молекула Asp f 6 входит в тройку наиболее значимых. При оценке грибковой сенсibilизации обращает на себя внимание распространённость Alt a 1 в группах больных 1 и 3, где присутствует БА, и, действительно, как было показано, сенсibilизация к Alt a 1 тесно связана с БА и увеличением объёма и расширения спектра препаратов для лечения [32, 33].

Значительная связь между тяжестью АтД и наличием сенсibilизации к пищевым аллергенам отмечена в нескольких публикациях. Примерно 30% детей с АтД имеют сопутствующую пищевую аллергию [34]. Некоторые исследования показывают, что до 96% пациентов с тБА страдают от реакций на пищевые продукты [8, 35], при этом в группе 2 нами найдена корреляция между эозинофилией и пищевой аллергией. В прошлом нашем исследовании было показано, что на высокую распространённость пищевой аллергии у пациентов с АтД может влиять грибковая сенсibilизация [36]. По данным настоящего исследования, в группе 3 также существует прямая корреляция между сенсibilизацией к грибковым аллергенам и пищевой аллергией ( $r=0,549$ ;  $p=0,022$ ), в том числе с перекрёстной пищевой аллергией ( $r=0,528$ ;  $p=0,029$ ), что свидетельствует о возможном усугублении повреждения кожного барьера под воздействием грибковой флоры.

Продемонстрировано, что результаты ISAC ImmunoCAP хорошо соотносятся с результатами орального провокационного теста с пищевыми аллергенами [37]. При анализе спектра сенсibilизации к пищевым алергокомпонентам в данном исследовании одним из самых распространённых аллергенов является рыба (Gad c 1), что коррелирует с данными международной литературы о распространённости пищевой аллергии у взрослых [38, 39]. Gad c 1

представляет собой парвальбумин, который особенно стабилен к нагреванию и химической денатурации, а также к действию протеолитических ферментов: это означает, что приготовленная рыба сохраняет свою аллергенность, о чём обязательно нужно предупреждать пациентов [40]. Сенсibilизация к яйцу и молоку, которые входят в состав «большой восьмёрки» пищевых продуктов, наиболее часто вызывающих аллергические реакции, выявлена также в группах больных АтД. Среди молекул яйца встречаются Gal d 1, Gal d 2 и Gal d 5. В данном случае молекулярная диагностика помогает отличить пациентов с реакцией на сырые яйца от тех, кто имеет сенсibilизацию к термостабильным молекулам яйца. Например, овомукоид Gal d 1 термически стабилен, что означает в случае установленной сенсibilизации к этой молекуле полное исключение из рациона яйца в любом виде, в то время как овальбумин Gal d 2 термолабилен, т.е. реакция будет отмечаться на сырые или недостаточно термически обработанные яйца [34, 41]. Часто встречается сенсibilизация к аллергену Bos d 6 (бычий сывороточный альбумин). В исследовании Н. Röckmann и соавт. [42] сенсibilизация к аллергенам коровьего молока чаще встречалась у пациентов с тАтД. По нашим данным, в группе пациентов с тАтД определён высокий процент пациентов с недостаточной массой тела (17,6%), что может быть обусловлено либо необходимостью соблюдения элиминационной диеты с ограничением широкого спектра продуктов, либо с неверными рекомендациями по питанию.

Таким образом, метод молекулярной алергодиагностики ISAC ImmunoCAP позволяет расширить диагностические возможности с целью определения сенсibilизации на молекулярном уровне и делает возможным определение предикторов тяжёлого течения аллергических заболеваний.

## Ограничения исследования

Ограничение данного исследования заключается в отсутствии выделения отдельных фенотипов согласно полученному спектру сенсibilизации в каждой из групп, что может служить материалом для будущих исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алергокомпонентная диагностика является точным и информативным анализом, позволяющим расширить диагностические возможности с целью определения индивидуального спектра сенсibilизации; его результат может предсказать риск развития тяжёлой аллергической реакции и обеспечить своевременное проведение соответствующего лечения. У пациентов с тБА и тАтД преобладает сенсibilизация к пыльцевым и эпидермальным аллергенам, в группах больных АтД обращают на себя внимание полисенсibilизация и распространённость грибковой и пищевой аллергии. Степень влияния бытовой сенсibilизации, вопреки существующим данным, в нашей когорте пациентов неоднозначна.

Таким образом, особенности спектра сенсibilизации и уровень sIgE к некоторым молекулам могут служить отдельным дополнительным биомаркером при тяжёлых формах аллергических (атопических) заболеваний. Необходимы дальнейшие исследования с целью выделения отдельных фенотипов заболевания в каждой из групп пациентов на основании спектра сенсibilизации.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда N 23-75-30016 «Аллергочип РФ».

**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 исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Д.С. Фомина — обзор литературы, сбор и анализ литературных данных, редактирование текста статьи;

М.С. Лебедкина, Е.А. Никитина — обзор литературы, сбор и анализ литературных данных, написание текста и редактирование статьи; А.Д. Душкин, А.А. Чернов — сбор и обработка статистических данных, формирование результатов исследования; Ю.Д. Юхновская — сбор литературных данных; М.А. Лысенко, А.В. Караулов — курирование работы.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The work was supported by the Russian Science Foundation through the grant N 23-75-30016 "AllergochipRUS".

**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. D.S. Fomina — a literature review, a literature collection and analysis, writing of the article, editing of the article; M.S. Lebedkina, E.A. Nikitina — a literature review, a literature collection and analysis, data analysis, writing an article, editing of the article; A.D. Dushkin, A.A. Chernov — collection and processing of statistical data, formation of research results; Yu.D. Yukhnovskaya — literature collection; M.A. Lysenko, A.V. Karaulov — project supervision.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Valenta R., Duchene M., Vrtala S., et al. Recombinant allergens for immunoblot diagnosis of tree-pollen allergy // *J Allergy Clin Immunol*. 1991. Vol. 88, N 6. P. 889–894. doi: 10.1016/0091-6749(91)90245-j
- Van Hage M., Hamsten C., Valenta R. ImmunoCAP assays: Pros and cons in allergology // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 140, N 4. P. 974–977. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.008
- Almeida A.L., Perger E.L., Gomes R.H., et al. Objective evaluation of immediate reading skin prick test applying image planimetric and reaction thermometry analyses // *J Immunol Methods*. 2020. Vol. 487. P. 112870. doi: 10.1016/j.jim.2020.112870
- Justo X., Díaz I., Gil J.J., Gastaminza G. Prick test: Evolution towards automated reading // *Allergy*. 2016. Vol. 71, N 8. P. 1095–1102. doi: 10.1111/all.12921
- Gungor A., Houser S.M., Aquino B.F., et al. A comparison of skin endpoint titration and skin-prick testing in the diagnosis of allergic rhinitis // *Ear Nose Throat J*. 2004. Vol. 83, N 1. P. 54–60.
- Ansotegui I.J., Melioli G., Walter G., et al. Open access a WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD): Update 2020 // *World Allergy Organ J*. 2020. Vol. 13, N 2. P. 1–46. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100091
- Vaňková R., Čelakovská J., Bukač J., et al. Sensitization to molecular components in 104 atopic dermatitis patients in relation to subgroups of patients suffering from bronchial asthma and allergic rhinitis // *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2020. Vol. 63, N 4. P. 164–175. doi: 10.14712/18059694.2020.59
- Čelakovská J., Bukač J., Vaňková R., et al. ISAC multiplex testing—results of examination in 100 patients suffering from atopic dermatitis // *Food and Agricultural Immunology*. 2020. Vol. 31, N 1. P. 1014–1035. doi: 10.1080/09540105.2020.1799947
- Wojciechowska M., Żbikowska-Gotz M., Marek-Józefowicz L., et al. Allergic phenotypes in adult patients with atopic dermatitis, determined with the ISAC test (ImmunoCAP ISAC) // *Postepy Dermatol Alergol*. 2018. Vol. 35, N 4. P. 351–359. doi: 10.5114/ada.2018.77664
- Mittermann I., Wikberg G., Johansson C., et al. IgE sensitization profiles differ between adult patients with severe and moderate atopic dermatitis // *Plos One*. 2016. Vol. 11, N 5. P. e0156077. doi: 10.1371/journal.pone.0156077
- GINA. Global strategy for asthma management and prevention. Updated May 2023. 246 p. Режим доступа: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf>. Дата обращения: 20.01.2024.
- Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., и др. Атопический дерматит // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18, № 3. С. 44–92. doi: 10.36691/RJA1474
- Talaminos Barroso A., Márquez Martín E., Roa Romero L.M., Ortega Ruiz F. Factors affecting lung function: A review of the literature // *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2018. Vol. 54, N 6. P. 327–332. doi: 10.1016/j.arbres.2018.01.030
- Laidlaw T.M., Mullol J., Woessner K.M., et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021. Vol. 9, N 3. P. 1133–1141. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.063
- Kiiski V., Karlsson O., Remitz A., Reitamo S. High serum total IgE predicts poor long-term outcome in atopic dermatitis // *Acta Derm Venereol*. 2015. Vol. 95, N 8. P. 943–947. doi: 10.2340/00015555-2126
- Trzeciak M., Glen J., Bandurski T., et al. Relationship between serum levels of interleukin-18, IgE and disease severity in patients with atopic dermatitis // *Clin Exp Dermatol*. 2011. Vol. 36, N 7. P. 728–732. doi: 10.1111/j.1365-2230.2011.04113.x
- Kaminishi K., Soma Y., Kawa Y., Mizoguchi M. Flow cytometric analysis of IL-4, IL-13 and IFN-gamma expression in peripheral blood mononuclear cells and detection of circulating IL-13 in patients with atopic dermatitis provide evidence for the involvement of type

2 cytokines in the disease // *J Dermatol Sci*. 2002. Vol. 29, N 1. P. 19–25. doi: 10.1016/s0923-1811(01)00174-8

18. Emons J.A., Gerth van Wijk R. Food allergy and asthma: Is there a link? // *Curr Treat Options Allergy*. 2018. Vol. 5, N 4. P. 436–444. doi: 10.1007/s40521-018-0185-1

19. Konradsen J.R., Nordlund B., Onell A., et al. Severe childhood asthma and allergy to furry animals: Refined assessment using molecular-based allergy diagnostics // *Pediatr Allergy Immunol*. 2014. Vol. 25, N 2. P. 187–192. doi: 10.1111/pai.12198

20. Nordlund B., Konradsen J.R., Kull I., et al. IgE antibodies to animal-derived lipocalin, kallikrein and secretoglobin are markers of bronchial inflammation in severe childhood asthma // *Allergy*. 2012. Vol. 67, N 5. P. 661–669. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02797.x

21. Korpi A., Mäntyjärvi R., Rautiainen J., et al. Detection of mouse and rat urinary aeroallergens with an improved ELISA // *J Allergy Clin Immunol*. 2004. Vol. 113, N 4. P. 677–682. doi: 10.1016/j.jaci.2003.11.039

22. Čelakovská J., Ettlrová K., Ettler K., et al. Sensitization to aeroallergens in atopic dermatitis patients: Association with concomitant allergic diseases // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015. Vol. 29, N 8. P. 1500–1505. doi: 10.1111/jdv.12891

23. Nwaru B.I., Suzuki S., Ekerljung L., et al. Furry animal allergen component sensitization and clinical outcomes in adult asthma and rhinitis // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019. Vol. 7, N 4. P. 1230–1238.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2018.12.018

24. Pónyai G., Hidvégi B., Németh I., et al. Contact and aeroallergens in adulthood atopic dermatitis // *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2008. Vol. 22. P. 1346–1355. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02886.x

25. Weghofer M., Grote M., Resch Y., et al. Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major Dermatophagoides pteronyssinus allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets // *J Immunol*. 2013. Vol. 190. P. 3059–3067. doi: 10.4049/jimmunol.1202288

26. Calderón M.A., Linneberg A., Kleine-Tebbe J., et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 136, N 1. P. 38–48. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.012

27. Mertens J., Wellbrock M., Feidert F. [Correlation between nasal polyposis and perennial allergy exemplified by house dust mite and house dust allergy. (In German)] // *HNO*. 1991. Vol. 39, N 8. P. 307–310.

28. Kallawicha K., Chuang Y.C., Lung S.C., et al. Exposure to ambient bioaerosols is associated with allergic skin diseases in Greater Taipei residents // *Environ Pollut*. 2016. Vol. 216. P. 845–850. doi: 10.1016/j.envpol.2016.06.057

29. Gaitanis G., Magiatis P., Hantschke M., et al. The Malassezia genus in skin and systemic diseases // *Clin Microbiol Rev*. 2012. Vol. 25, N 1. P. 106–141. doi: 10.1128/CMR.00021-11

30. Saaf A.M., Tengvall-Linder M., Chang H.Y., et al. Global expression profiling in atopic eczema reveals reciprocal expression

of inflammatory and lipid genes // *PLoS One*. 2008. Vol. 3, N 12. P. e4017. doi: 10.1371/journal.pone.0004017

31. Muthu V., Sehgal I.S., Dhooria S., et al. Utility of recombinant Aspergillus fumigatus antigens in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis // *Clin Exp Allergy*. 2018. Vol. 48. P. 1107–1136. doi: 10.1111/cea.13216

32. Twaroch T.E., Curin M., Valenta R., et al. Mold allergens in respiratory allergy: From structure to therapy // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015. Vol. 7. P. 205–220. doi: 10.4168/aaair.2015.7.3.205

33. Caraballo L., Valenta R., Puerta L., et al. The allergenic activity and clinical impact of individual IgE-antibody binding molecules from indoor allergen sources // *World Allergy Organ J*. 2020. Vol. 13. P. 100118. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100118

34. Ando H., Movérare R., Kondo Y., et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy // *J Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 122, N 3. P. 583–588. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.016

35. Ott H., Fölster-Holst R., Merk H.F., Baron J.M. Allergen microarrays: A novel tool for high-resolution IgE profiling in adults with atopic dermatitis // *Eur J Dermatol*. 2010. Vol. 20, N 1. P. 54–61. doi: 10.1684/ejd.2010.0810

36. Фомина Д.С., Мухина О.А., Лебединка М.С., и др. Регистровый анализ пациентов с тяжелой аллергической астмой и клинически значимой сенсibilizацией к грибковым аллергенам, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами // *Consilium Medicum*. 2022. Т. 24, № 3. С. 170–176. doi: 10.26442/20751753.2022.3.201442

37. Fung I., Kim J.S., Spergel J.M. Relating microarray component testing and reported food allergy and food-triggered atopic dermatitis: A real-world analysis // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013. Vol. 110, N 3. P. 173–177.e1. doi: 10.1016/j.ana.2012.12.006

38. Iweala O.I., Choudhary S.K., Commins S.P. Food allergy // *Curr Gastroenterol Rep*. 2018. Vol. 20, N 5. P. 17. doi: 10.1007/s11894-018-0624-y

39. Warren C.M., Jiang J., Gupta R.S. Epidemiology and burden of food allergy // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020. Vol. 20, N 2. P. 6. doi: 10.1007/s11882-020-0898-7

40. Pascual C.Y., Reche M., Fiandor A., et al. Fish allergy in childhood // *Pediatr Allergy Immunol*. 2008. Vol. 19, N 7. P. 573–579. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00822.x

41. Benhamou Senouf A.H., Borres M.P., Eigenmann P.A. Native and denatured egg white protein IgE tests discriminate hen's egg allergic from egg-tolerant children // *Pediatr Allergy Immunol*. 2015. Vol. 26, N 1. P. 12–17. doi: 10.1111/pai.12317

42. Röckmann H., van Geel M.J., Knulst A.C., et al. Food allergen sensitization pattern in adults in relation to severity of atopic dermatitis // *Clin Transl Allergy*. 2014. Vol. 4, N 1. P. 9. doi: 10.1186/2045-7022-4-9

## REFERENCES

1. Valenta R., Duchene M., Vrtala S., et al. Recombinant allergens for immunoblot diagnosis of tree-pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88(6):889–894. doi: 10.1016/0091-6749(91)90245-j

2. Van Hage M., Hamsten C., Valenta R. ImmunoCAP assays: Pros and cons in allergology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):974–977. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.008

3. Almeida AL, Perger EL, Gomes RH, et al. Objective evaluation of immediate reading skin prick test applying image planimetric and reaction thermometry analyses. *J Immunol Methods*. 2020;487:112870. doi: 10.1016/j.jim.2020.112870

4. Justo X, Díaz I, Gil JJ, Gastaminza G. Prick test: Evolution towards automated reading. *Allergy*. 2016;71(8):1095–1102. doi: 10.1111/all.12921

5. Gungor A, Houser SM, Aquino BF, et al. A comparison of skin endpoint titration and skin-prick testing in the diagnosis of allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J.* 2004;83(1):54–60.
6. Ansotegui IJ, Melioli G, Walter G, et al. Open access a WAO-ARIA-GAZLEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD): Update 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(2):1–46. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100091
7. Vaňková R, Čelakovská J, Bukač J, et al. Sensitization to molecular components in 104 atopic dermatitis patients in relation to subgroups of patients suffering from bronchial asthma and allergic rhinitis. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2020;63(4):164–175. doi: 10.14712/18059694.2020.59
8. Čelakovská J, Bukač J, Vaňková R, et al. ISAC multiplex testing--results of examination in 100 patients suffering from atopic dermatitis. *Food and Agricultural Immunology.* 2020;31(1):1014–1035. doi: 10.1080/09540105.2020.1799947
9. Wojciechowska M, Żbikowska-Gotz M, Marek-Józefowicz L, et al. Allergic phenotypes in adult patients with atopic dermatitis, determined with the ISAC test (ImmunoCAP ISAC). *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35(4):351–359. doi: 10.5114/ada.2018.77664
10. Mittermann I, Wikberg G, Johansson C, et al. IgE sensitization profiles differ between adult patients with severe and moderate atopic dermatitis. *Plos One.* 2016;11(5):e0156077. doi: 10.1371/journal.pone.0156077
11. GINA. *Global strategy for asthma management and prevention.* Updated May 2023. 246 p. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf>. Accessed: 20.01.2024.
12. Kubanov AA, Namazova-Baranova LS, Khaitov RM, et al. Atopic dermatitis. *Russ J Allergy.* 2021;18(3):44–92. doi: 10.36691/RJA1474
13. Talaminos Barroso A, Márquez Martín E, Roa Romero LM, Ortega Ruiz F. Factors affecting lung function: A review of the literature. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2018;54(6):327–332. doi: 10.1016/j.arbres.2018.01.030
14. Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1133–1141. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.063
15. Kiiski V, Karlsson O, Remitz A, Reitamo S. High serum total IgE predicts poor long-term outcome in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(8):943–947. doi: 10.2340/00015555-2126
16. Trzeciak M, Glen J, Bandurski T, et al. Relationship between serum levels of interleukin-18, IgE and disease severity in patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(7):728–732. doi: 10.1111/j.1365-2230.2011.04113.x
17. Kaminishi K, Soma Y, Kawa Y, Mizoguchi M. Flow cytometric analysis of IL-4, IL-13 and IFN-gamma expression in peripheral blood mononuclear cells and detection of circulating IL-13 in patients with atopic dermatitis provide evidence for the involvement of type 2 cytokines in the disease. *J Dermatol Sci.* 2002;29(1):19–25. doi: 10.1016/s0923-1811(01)00174-8
18. Emons JA, Gerth van Wijk R. Food allergy and asthma: Is there a link? *Curr Treat Options Allergy.* 2018;5(4):436–444. doi: 10.1007/s40521-018-0185-1
19. Konradsen JR, Nordlund B, Onell A, et al. Severe childhood asthma and allergy to furry animals: Refined assessment using molecular-based allergy diagnostics. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(2):187–192. doi: 10.1111/pai.12198
20. Nordlund B, Konradsen JR, Kull I, et al. IgE antibodies to animal-derived lipocalin, kallikrein and secretoglobulin are markers of bronchial inflammation in severe childhood asthma. *Allergy.* 2012;67(5):661–669. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02797.x
21. Korpi A, Mäntyjärvi R, Rautiainen J, et al. Detection of mouse and rat urinary aeroallergens with an improved ELISA. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(4):677–682. doi: 10.1016/j.jaci.2003.11.039
22. Čelakovská J, Ettlrová K, Ettler K, et al. Sensitization to aeroallergens in atopic dermatitis patients: Association with concomitant allergic diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(8):1500–1505. doi: 10.1111/jdv.12891
23. Nwaru BI, Suzuki S, Ekerljung L, et al. Furry animal allergen component sensitization and clinical outcomes in adult asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(4):1230–1238.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2018.12.018
24. Pónyai G, Hidvégi B, Németh I, et al. Contact and aeroallergens in adulthood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(11):1346–1355. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02886.x
25. Weghofer M, Grote M, Resch Y, et al. Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major Dermatophagoides pteronyssinus allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets. *J Immunol.* 2013;190:3059–3067. doi: 10.4049/jimmunol.1202288
26. Calderón MA, Linneberg A, Kleine-Tebbe J, et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):38–48. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.012
27. Mertens J, Wellbrock M, Feidert F. [Correlation between nasal polyposis and perennial allergy exemplified by house dust mite and house dust allergy. (In German)]. *HNO.* 1991;39(8):307–310.
28. Kallawicha K, Chuang YC, Lung SC, et al. Exposure to ambient bioaerosols is associated with allergic skin diseases in Greater Taipei residents. *Environ Pollut.* 2016;216:845–850. doi: 10.1016/j.envpol.2016.06.057
29. Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, et al. The Malassezia genus in skin and systemic diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(1):106–141. doi: 10.1128/CMR.00021-11
30. Saaf AM, Tengvall-Linder M, Chang HY, et al. Global expression profiling in atopic eczema reveals reciprocal expression of inflammatory and lipid genes. *PLoS One.* 2008;3(12):e4017. doi: 10.1371/journal.pone.0004017
31. Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, et al. Utility of recombinant Aspergillus fumigatus antigens in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2018;48:1107–1136. doi: 10.1111/cea.13216
32. Twaroch TE, Curin M, Valenta R, et al. Mold allergens in respiratory allergy: From structure to therapy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7:205–220. doi: 10.4168/aaair.2015.7.3.205
33. Caraballo L, Valenta R, Puerta L, et al. The allergenic activity and clinical impact of individual IgE-antibody binding molecules from indoor allergen sources. *World Allergy Organ J.* 2020;13:100118. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100118
34. Ando H, Movérare R, Kondo Y, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(3):583–588. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.016
35. Ott H, Fölster-Holst R, Merk HF, Baron JM. Allergen microarrays: A novel tool for high-resolution IgE profiling in adults with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol.* 2010;20(1):54–61. doi: 10.1684/ejd.2010.0810

- 36.** Fomina DS, Mukhina OA, Lebedkina MS, et al. Registry analysis of patients with severe allergic asthma and clinically significant sensitisation to fungal allergens treated with genetically engineered biological drugs. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):170–176. doi: 10.26442/20751753.2022.3.201442
- 37.** Fung I, Kim JS, Spergel JM. Relating microarray component testing and reported food allergy and food-triggered atopic dermatitis: A real-world analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110(3):173–177.e1. doi: 10.1016/j.anaai.2012.12.006
- 38.** Iweala OI, Choudhary SK, Commins SP. Food allergy. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20(5):17. doi: 10.1007/s11894-018-0624-y

- 39.** Warren CM, Jiang J, Gupta RS. Epidemiology and burden of food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(2):6. doi: 10.1007/s11882-020-0898-7
- 40.** Pascual CY, Reche M, Fiandor A, et al. Fish allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(7):573–579. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00822.x
- 41.** Benhamou Senouf AH, Borres MP, Eigenmann PA. Native and denatured egg white protein IgE tests discriminate hen's egg allergic from egg-tolerant children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(1):12–17. doi: 10.1111/pai.12317
- 42.** Röckmann H, van Geel MJ, Knulst AC, et al. Food allergen sensitization pattern in adults in relation to severity of atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy*. 2014;4(1):9. doi: 10.1186/2045-7022-4-9

## ОБ АВТОРАХ

**\* Лебедкина Марина Сергеевна;**

адрес: Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3;  
ORCID: 0000-0002-9545-4720;  
eLibrary SPIN: 1857-8154;  
e-mail: marina.ivanova0808@yandex.ru

**Фомина Дарья Сергеевна,** канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-5083-6637;  
eLibrary SPIN: 3023-4538;  
e-mail: daria\_fomina@mail.ru

**Никитина Екатерина Андреевна;**

ORCID: 0000-0002-0865-8355;  
eLibrary SPIN: 3507-9106;  
e-mail: katrin88866@gmail.com

**Душкин Александр Дмитриевич,** канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-8013-5276;  
eLibrary SPIN: 3857-0010;  
e-mail: alex@drdushkin.ru

**Чернов Антон Александрович,** канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0001-6209-387X;  
eLibrary SPIN: 5893-5394;  
e-mail: sbornaya1med@yandex.ru

**Юхновская Юлия Дмитриевна;**

ORCID: 0000-0002-0928-2054;  
eLibrary SPIN: 51688-2416;  
e-mail: yukhyuliya@yandex.ru

**Лысенко Марьяна Анатольевна,** д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-6010-7975;  
eLibrary SPIN: 3887-6250;  
e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

**Караулов Александр Викторович,** д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-1930-5424;  
eLibrary SPIN: 4122-5565;  
e-mail: drkaraulov@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**\* Marina S. Lebedkina;**

address: 3 Pekhotnaya street, 123182 Moscow, Russia;  
ORCID: 0000-0002-9545-4720;  
eLibrary SPIN: 1857-8154;  
e-mail: marina.ivanova0808@yandex.ru

**Daria S. Fomina,** MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;

ORCID: 0000-0002-5083-6637;  
eLibrary SPIN: 3023-4538;  
e-mail: daria\_fomina@mail.ru

**Ekaterina A. Nikitina;**

ORCID: 0000-0002-0865-8355;  
eLibrary SPIN: 3507-9106;  
e-mail: katrin88866@gmail.com

**Alexander D. Dushkin,** MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-8013-5276;  
eLibrary SPIN: 3857-0010;  
e-mail: alex@drdushkin.ru

**Anton A. Chernov,** MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0001-6209-387X;  
eLibrary SPIN: 5893-5394;  
e-mail: sbornaya1med@yandex.ru

**Yulia D. Yukhnovskaya;**

ORCID: 0000-0002-0928-2054;  
eLibrary SPIN: 51688-2416;  
e-mail: yukhyuliya@yandex.ru

**Mariana A. Lysenko,** MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0001-6010-7975;  
eLibrary SPIN: 3887-6250;  
e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

**Alexander V. Karaulov,** MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0002-1930-5424;  
eLibrary SPIN: 4122-5565;  
e-mail: drkaraulov@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author