

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16911>

# Опыт проведения подкожной аллергенспецифической иммунотерапии пыльцевыми аллергенами у больных atopическим дерматитом

О.Г. Елисютина<sup>1, 2</sup>, А.О. Литовкина<sup>1, 2</sup>, Е.В. Смольников<sup>1, 2</sup>, Е.С. Феденко<sup>1</sup><sup>1</sup> Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Россия;<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Атопический дерматит — хроническое воспалительное заболевание кожи, ключевыми патогенетическими механизмами которого являются активация T2-иммунного воспаления, IgE-специфическая сенсибилизация к различным аллергенам и нарушения функций эпидермального барьера. Аллергенспецифическая иммунотерапия является единственным патогенетическим методом лечения, который может предотвратить прогрессирование заболевания и развитие атопического марша. В настоящее время накоплен клинический опыт использования аллергенспецифической иммунотерапии при атопическом дерматите, однако существующая доказательная база не позволяет сформулировать окончательные выводы о показаниях к иммунотерапии, особенно при атопическом дерматите, ассоциированном с аллергией на пыльцу растений.

**Цели** — определение клинической значимости сенсибилизации к пыльцевым аллергенам при атопическом дерматите; определение показаний к проведению аллергенспецифической иммунотерапии пыльцевыми аллергенами и оценка эффективности и безопасности данного метода у пациентов с атопическим дерматитом.

**Материалы и методы.** Проведено сравнительное контролируемое исследование по оценке эффективности подкожной иммунотерапии пыльцевыми аллергенами берёзы или злаковых трав у 78 взрослых пациентов с атопическим дерматитом. Однократный курс подкожной иммунотерапии водно-солевыми растворами аллергенов пыльцы деревьев проведён 33 пациентам, аллергенами пыльцы злаковых трав — 21. Группу сравнения составили 24 пациента с атопическим дерматитом, получавших только стандартную терапию. Первичными конечными точками исследования была оценка эффективности терапии на основании уменьшения выраженности симптомов атопического дерматита по абсолютному и относительному числу пациентов, у которых достигнуто снижение показателя SCORAD на 75% и IGA 1/0.

**Результаты.** Среди пациентов, получивших один курс подкожной иммунотерапии аллергенами пыльцы деревьев, показателя SCORAD 50 достигли 26, 33 и 47% участников, SCORAD 75 — 10, 20 и 33% через 16, 32 и 52 недели соответственно. У пациентов, получивших один курс подкожной иммунотерапии аллергенами пыльцы злаковых трав, показателя SCORAD 50 достигли 31, 40 и 58%, SCORAD 75 — 14, 28 и 43% через 16, 32 и 52 недели соответственно. В группе сравнения при тех же параметрах наблюдения число таких пациентов было значительно меньше: 24, 32 и 37% участников достигли показателя SCORAD 50; 13, 22 и 26% — SCORAD 75. Схожие результаты получены при оценке индекса тяжести атопического дерматита IGA. В группах, получавших курсы подкожной иммунотерапии аллергенами пыльцы деревьев или злаковых трав, отмечено улучшение качества жизни пациентов в виде снижения дерматологического индекса на 4 и более баллов у 12, 25 и 37% и 14, 28 и 43% пациентов через 16, 32 и 52 недели соответственно. При этом число таких пациентов в группе сравнения было значительно ниже — 13, 22 и 26% соответственно.

**Заключение.** Аллергенспецифическая иммунотерапия является эффективным способом лечения пациентов с атопическим дерматитом при условии доказанной сенсибилизации к пыльцевым аллергенам.

**Ключевые слова:** атопический дерматит; аллергенспецифическая иммунотерапия; аллергия на пыльцу; молекулярная алергодиагностика.

## Как цитировать:

Елисютина О.Г., Литовкина А.О., Смольников Е.В., Феденко Е.С. Опыт проведения подкожной аллергенспецифической иммунотерапии пыльцевыми аллергенами у больных атопическим дерматитом // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 1. С. 17–28.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16911>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16911>

# The experience with subcutaneous allergen-specific immunotherapy with pollen allergens in patients with atopic dermatitis

Olga G. Elisyutina<sup>1,2</sup>, Alla O. Litovkina<sup>1,2</sup>, Eugeniy V. Smolnikov<sup>1,2</sup>, Elena S. Fedenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Research Center--Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease, the key pathogenetic mechanisms of which include activation of T2-immune inflammation, IgE-specific sensitization to various allergens, and disruptions of epidermal barrier functions. Allergen-specific immunotherapy is the only pathogenetic treatment method that can prevent the progression of the disease and the development of the atopic march. Currently, clinical experience has been accumulated in using allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis, yet the existing evidence base does not allow for definitive conclusions regarding the indications for conducting allergen-specific immunotherapy, especially in atopic dermatitis associated with pollen allergy.

**AIMS:** Determination of the clinical significance of sensitization to pollen allergens in atopic dermatitis, determination of indications for allergen-specific immunotherapy with pollen allergens and assessment of the effectiveness and safety of this method in atopic dermatitis patients.

**MATERIALS AND METHODS:** A comparative controlled study to evaluate the effectiveness of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with pollen allergens of birch or cereal grasses in 78 adult atopic dermatitis patients was conducted. A single course of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with water-salt solutions of tree pollen allergens was administered to 33 patients, and grass pollen allergens were administered to 21 patients with atopic dermatitis. The comparison group — patients with atopic dermatitis who received standard therapy for the disease without allergen-specific immunotherapy — 24 patients. The primary endpoints of the study were to evaluate the effectiveness of therapy based on the reduction in the severity of atopic dermatitis symptoms, based on the absolute and relative number of patients who achieved a reduction in SCORAD score by 75% and IGA 1/0.

**RESULTS:** In patients receiving one course of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with tree pollen allergens, SCORAD 50 achieved 26, 33, 47% and SCORAD 75 achieved 10, 20 and 33% after 16, 32 and 52 weeks, respectively. In patients who received one course of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with grass pollen allergens, SCORAD 50 reached 31, 40, 58% and SCORAD 75 — 14, 28 and 43% after 16, 32 and 52 weeks, respectively. In the comparison group, the number of such patients was significantly smaller: SCORAD 50 reached 24, 32, 37% and SCORAD 75 — 13, 22 and 26% after 16, 32 and 52 weeks, respectively. Similar results were obtained when studying the IGA. In all study groups, an improvement in the quality of life of patients was noted, which was reflected in a decrease in the DLQI index by 4 or more points in 12, 25 and 37% of patients receiving one course of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with tree pollen allergens, in 14, 28 and 43% in patients after 16, 32 and 52 weeks, respectively. However, the number of such patients in the comparison group was significantly lower: 13, 22 and 26%, respectively.

**CONCLUSION:** Allergen-specific immunotherapy is an effective way to treat atopic dermatitis patients, provided there is proven sensitization to pollen allergens.

**Keywords:** atopic dermatitis; allergen-specific immunotherapy; pollen allergy; molecular allergy diagnostics.

## To cite this article:

Elisyutina OG, Litovkina AO, Smolnikov EV, Fedenko ES. The experience with subcutaneous allergen-specific immunotherapy with pollen allergens in patients with atopic dermatitis. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(1):17–28. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16911>

## Список сокращений

АСИТ — аллергенспецифическая иммунотерапия

АтД — атопический дерматит

IgE/sIgE (immunoglobulin E / specific immunoglobulin E) — иммуноглобулин E / специфический иммуноглобулин E

DLQI (Dermatology life Quality Index) — оценка

дерматологического индекса качества жизни у взрослых

IGA (Investigator's Global Assessment) — индекс тяжести атопического дерматита, исследовательская глобальная оценка

SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) — индекс тяжести атопического дерматита

## ОБОСНОВАНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1–3]. Ключевым патогенетическим механизмом АтД является активация T2-иммунного воспаления различными 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 заболевание протекает по сценарию атопического марша, т.е. последовательного появления симптомов пищевой аллергии, АтД и респираторных аллергических заболеваний — ринита и бронхиальной астмы [7–9]. В большинстве случаев у больных АтД развивается поливалентная сенсibilизация к широкому спектру аллергенов, однако не все аллергены являются патогенетически значимыми [10, 11].

По данным мировых исследований, наиболее важную роль в патогенезе АтД играет IgE-зависимая сенсibilизация к аллергенам клещей домашней пыли, пыльцевым и пищевым аллергенам [12–14]. Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) является единственным патогенетическим методом лечения, который может предотвратить прогрессирование заболевания и развитие атопического марша. Механизмы действия 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 [15–18]. Накоплен клинический опыт использования АСИТ при АтД, в особенности у больных с сопутствующими аллергическими заболеваниями дыхательных путей [19–22]. Этот метод внесён как в международные, так и отечественные клинические рекомендации по лечению АтД [2, 3]. Существующая доказательная база не позволяет сформулировать окончательные выводы о показаниях к проведению к АСИТ, особенно при АтД, ассоциированном с аллергией

на пыльцу растений. Выявление причинно-значимых аллергенов на основании компонентной алергодиагностики необходимо для разработки персонализированных подходов к лечению пациентов с АтД, в том числе к назначению АСИТ.

**Цели исследования** — определение клинической значимости сенсibilизации к пыльцевым аллергенам при АтД; определение показаний к проведению АСИТ пыльцевыми аллергенами и оценка эффективности и безопасности данного метода у пациентов с АтД.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено экспериментальное одномоментное выборочное одноцентровое контролируемое нерандомизированное исследование по оценке эффективности подкожной АСИТ пыльцевыми аллергенами берёзы или злаковых трав у 78 взрослых пациентов с АтД. Однократный курс подкожной АСИТ водно-солевыми растворами аллергенов пыльцы деревьев проведён 33 пациентам, аллергенами пыльцы злаковых трав — 21. Группа сравнения ( $n=24$ ) — пациенты с АтД, которые получали стандартную терапию заболевания без АСИТ.

Диагноз АтД устанавливали согласно международным и российским клиническим рекомендациям [2, 3].

У всех пациентов были изучены анамнестические данные, особенности течения и клинические проявления. Кроме того, проводилась оценка частоты обострений АтД за один год: оценивали среднее число рецидивов обострений АтД. Для оценки тяжести течения заболевания нами использованы два наиболее часто применяемых в клинико-исследовательской практике индекса — SCORAD и IGA [2, 3].

SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) — индекс тяжести АтД. Полуколичественная шкала SCORAD объединяет объективные (интенсивность и распространённость кожного поражения) и субъективные (интенсивность ночного кожного зуда и нарушение сна) критерии. На каждого больного заполняли отдельную карту с приложением анкеты для вычисления индекса. Значения индекса могут варьировать в пределах от 0

(нет заболевания) до 103 (максимально тяжёлое течение АтД). Эффективность терапии оценивали по уменьшению выраженности симптомов АтД, при котором снижение показателя SCORAD на 50% (SCORAD 50) считали хорошим эффектом терапии, а на 75% и более (SCORAD 75) — отличным. Эффективность терапии оценивали по абсолютному и относительному числу пациентов, достигших показателей SCORAD 50 и SCORAD 75.

*IGA (Investigator's Global Assessment)* — исследовательская глобальная оценка. Тяжесть поражения кожных покровов оценивали по 5-балльной шкале, где 0 баллов означает отсутствие, а 4 балла — наиболее интенсивные высыпания. Эффективность терапии оценивали по абсолютному и относительному числу пациентов, достигших показателей IGA 1/0.

*DLQI (Dermatology life Quality Index)* — дерматологический индекс индекса качества жизни у взрослых.

Пациенты или их законные представители самостоятельно заполняли специальный опросник, который широко применяется в дерматологии и валидизирован для оценки влияния дерматологического заболевания на качество жизни больного. Опросник состоит из 10 вопросов, для каждого ответа предусмотрены баллы от 0 до 3. Интерпретация индекса: 0–1 балл — АтД не оказывает эффекта на жизнь пациента; 2–5 баллов — АтД оказывает небольшой эффект на жизнь пациента; 6–10 баллов — АтД оказывает умеренный эффект на жизнь пациента; 11–20 баллов — АтД оказывает очень сильный эффект на жизнь пациента; 21–30 баллов — АтД оказывает чрезвычайно сильный эффект на жизнь пациента. Эффективность терапии оценивали по абсолютному и относительному числу пациентов, достигших уменьшения показателя DLQI на 4 и более баллов.

Аллергологическое обследование пациентов с АтД включало сбор аллергологического анамнеза (анамнез настоящего заболевания; анамнез респираторных проявлений атопии; фармакологический анамнез; пищевой анамнез; семейный анамнез аллергических заболеваний; анамнез сопутствующей кожной инфекции и других

очагов хронической инфекции); кожные prick-тесты со стандартными отечественными наборами бытовых, эпидермальных, пыльцевых и пищевых аллергенов производства АО «НПО «Микроген» (Prick-тесты осуществляли и оценивали согласно инструкциям по диагностическому использованию небактериальных аллергенов по общепринятой методике); количественное определение общего IgE в сыворотке крови методом твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем LabodiaХема (Швейцария-Россия).

Комплексное молекулярное аллергологическое обследование проводили при помощи технологии микрочипов с иммобилизованными на твёрдой фазе очищенными природными или рекомбинантными компонентами аллергенов (Immuno-Solid phase Allergen Chip, ISAC) для количественного определения sIgE против 112 аллергенных молекул из 51 источника аллергенов в одном исследовании. Уровень аллергенспецифического IgE  $\geq 0,3$  ISU (стандартизованных единиц) расценивают как положительный результат, 0,3–1,0 ISU — как низкий уровень сенсибилизации, от 1 до 15 ISU — как средний, >15 ISU — как высокий.

Схема дизайна исследования представлена на рис. 1.

## Критерии соответствия

*Критерии включения:* пациенты любого пола в возрасте от 18 до 60 лет; подтверждённый диагноз АтД в соответствии с общепринятыми международными критериями; подтверждённая сенсибилизация к аллергенам клещей домашней пыли, пыльцы деревьев, злаковых и сорных трав на основании данных анамнеза, результатов кожного тестирования и/или наличия специфических IgE-антител к экстрактам аллергенов.

*Критерии невключения:* применение системной терапии кортикостероидами, циклоспорином, биологическими препаратами за 6 месяцев до и в течение всего периода исследования; проведение АСИТ в прошлом.

*Критерии исключения:* возникновение в ходе исследования иных причин, препятствующих соблюдению протокола исследования.

Лечение обострения АтД; подбор наружной терапии; достижение индекса SCORAD не более 40 баллов и IGA не более 2 баллов; назначение стандартной терапии ТГКС и/или ТИК, эмолентами

Оценка степени тяжести АтД (SCORAD, IGA, DLQI) через 16, 32 и 52 недели терапии для пациентов всех групп, для пкАСИТ — дополнительная оценка в сезон цветения (8–12-я неделя), во всех группах

Проведение курса пкАСИТ аллергенами выльцы деревьев или злаковых трав. Курс лечения 10–14 дней

**Рис. 1.** Графическая схема дизайна проведения подкожной аллергенспецифической иммунотерапии пыльцевыми аллергенами у пациентов с атопическим дерматитом с учётом результатов молекулярной аллергодиагностики в сравнительном контролируемом исследовании. АтД — атопический дерматит; ТГКС — топические глюкокортикоиды; ТИК — топические ингибиторы кальциневрина; пкАСИТ — подкожная аллергенспецифическая иммунотерапия.

**Fig. 1.** Graphical design of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with pollen allergens in patients with atopic dermatitis taking into account the results of molecular allergodiagnosis in a comparative controlled study. АтД — atopic dermatitis; ТГКС — topical glucocorticoids; ТИК — topical calcineurin inhibitors; пкАСИТ — subcutaneous allergen-specific immunotherapy.



## Условия проведения

Исследование выполнено на базе отделения № 84 аллергии и иммунопатологии кожи клиники ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства (далее ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии"» ФМБА России).

## Продолжительность исследования

Запланированная продолжительность исследования составила 52 недели. Кандидаты для участия в исследовании, соответствовавшие критериям включения, были отобраны из базы пациентов отделения аллергии и иммунопатологии кожи клиники ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии"» ФМБА России.

## Описание медицинского вмешательства

Венозную кровь пациентов собирали в пробирки объёмом 4,5 мл с нейтральной средой S-Monovette (Sarstedt AG&Co, Германия), центрифугировали в течение 10 минут на скорости 2000 g, затем аликвотировали сыворотку в пластиковые пробирки. Образцы сыворотки хранились при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  до момента анализа.

Для проведения подкожной АСИТ применяли водно-солевые аллергены: микст-аллерген из пыльцы деревьев, микст-аллерген из пыльцы луговых трав производства АО «НПО "Микроген"» (Россия). АСИТ проводили большим АтД в период клинической или медикаментозной ремиссии ускоренным методом в условиях стационара по ранее разработанной схеме, утверждённой в инструкции по медицинскому применению препарата.

АСИТ назначали при выполнении следующих условий:

- доказана IgE-зависимая природа заболевания (выявлена сенсibilизация к аллергенам клещей домашней пыли и/или аллергенам пыльцы деревьев, злаковых, сорных трав на основании результатов прик-тестов, определения уровня sIgE к экстрактам аллергенов и результатов молекулярной алергодиагностики);
- установлено, что за развитие клинических проявлений заболевания ответственны именно эти аллергены (данные анамнеза свидетельствуют об обострении заболевания при контакте с аллергенами домашней пыли и/или пылью растений; положительные результаты провокационных тестов; выявлена сенсibilизация к главным аллергенам пыльцы растений и/или клещей домашней пыли Bet v 1 и Phl p 1);
- до начала лечения проведены возможные элиминационные мероприятия;
- проведено лечение обострения АтД: достигнуто значение индекса SCORAD 40 и менее баллов, индекса IGA 2 балла; допускалось применение топических глюкокортикоидов и/или топических ингибиторов кальциневрина в основной и контрольных группах; назначена и учтена наружная терапия данными препаратами и эмолентами;

- АСИТ пыльцевыми аллергенами проводили вне периода цветения причинно-значимых аллергенных растений (деревьев, злаковых трав);
- учтены и при необходимости пролечены потенциальные обострения интеркуррентных болезней.

## Основной исход исследования

Первичной конечной точкой исследования была оценка эффективности терапии на основании уменьшения выраженности симптомов АтД по абсолютному и относительному числу пациентов, у которых достигнуто снижение показателя SCORAD на 75% (SCORAD 75) и IGA 1/0.

## Анализ в подгруппах

Курс подкожной АСИТ водно-солевыми растворами аллергенов пыльцы деревьев проведён 33 пациентам с АтД, аллергенами пыльцы злаковых трав — 21. Группу сравнения составили 24 пациента с АтД, которые получали стандартную терапию заболевания без АСИТ.

В исследовании участвовали пациенты с сопоставимым распределением по полу, возрасту, длительности течения и степени тяжести АтД. В табл. 1 представлена клиническая и аллергологическая характеристика исследуемой группы пациентов с АтД в зависимости от проводимой терапии. У большинства пациентов с АтД отмечалась поливалентная сенсibilизация, однако выбор аллергена для АСИТ проводился на основании данных анамнеза, наличия обострения АтД в период цветения, наличия сопутствующих аллергических заболеваний, результатов алергодиагностики, включая результаты теста ISAC ImmunoCAP.

## Методы регистрации исходов

Титры sIgE-антител к 112 компонентам аллергенов из 51 источника определяли с помощью мультиплексного анализа ImmunoCAP ISAC (ThermoFisher, США) согласно инструкции производителя. Результаты представлены в виде стандартизированных единиц ISU-E; титр sIgE  $>0,3$  ISU-E считался положительным.

## Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии"» ФМБА России (выписка из протокола № 5 от 18.03.2021). Всем пациентам до начала исследования были разъяснены цели и процедуры исследования. В случае соответствия критериям включения/невключения и отсутствия критериев исключения, а также в случае согласия на участие в исследовании пациенты подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании.

## Статистический анализ

Размер выборки исследования предварительно не рассчитывался.

**Таблица 1.** Клиническая и аллергологическая характеристика исследуемой группы пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от проводимой терапии ( $n=78$ )

**Table 1.** Clinical and allergological characteristics of the studied group of patients with atopic dermatitis depending on the therapy ( $n=78$ )

Показатель	Пациенты*		
	Группа 1 $n=33$	Группа 2 $n=21$	Группа контроля $n=24$
Возраст, лет, $M \pm SD$	25,8 $\pm$ 6,1	24,1 $\pm$ 3,9	32,3 $\pm$ 8,1
Пол, $n$ (%)			
• мужской	19 (58)	14 (67)	11 (46)
• женский	14 (42)	7 (33)	13 (54)
Исходная тяжесть течения атопического дерматита (на момент включения в исследование, до начала аллергенспецифической иммунотерапии для основных групп)			
Индекс IGA, Ме [Q1; Q3]	2 [1; 2]	2 [1; 2]	2 [1; 2]
Индекс SCORAD, Ме [Q1; Q3]	38,6 [19,4; 40,0]	34,1 [15,1; 40,0]	36,7 [22,9; 38,4]
Частота рецидивов в год, Ме [Q1; Q3]	4 [5; 9]	5 [4; 8]	6 [4; 8]
DLQI, Ме [Q1; Q3]	17 [11; 24]	16 [14; 23]	18 [10; 23]
Сопутствующие аллергические заболевания, $n$ (%)			
Аллергический ринит	33 (100)	17 (85)	20 (83)
Бронхиальная астма + аллергический ринит	8 (24)	8 (38)	7 (29)
Сенсибилизация к аллергенам, $n$ (%)			
Пыльца деревьев	33 (100)	14 (67)	22 (92)
Пыльца злаковых трав	6 (30)	21 (100)	5 (21)
Пыльца сорных трав	10 (30)	4 (19)	7 (50)
Эпидермальные аллергены	16 (48)	15 (71)	15 (62)
Клещи домашней пыли	10 (30)	4 (19)	4 (16)
Bet v 1	33 (100)	14 (67)	22 (92)
Phl p 1	6 (30)	21 (100)	5 (21)
Der p 1	10 (30)	4 (19)	4 (16)
Der f 1	10 (30)	4 (19)	4 (16)
Der p 2	8 (24)	4 (19)	4 (16)
Der f 2	8 (24)	4 (19)	4 (16)

*Примечание.* \* Пациенты с атопическим дерматитом, получавшие подкожную аллергенспецифическую иммунотерапию аллергенами пыльцы деревьев (группа 1), аллергенами пыльцы злаковых трав (группа 2) или стандартную терапию (группа контроля).

*Note.* \* Patients with atopic dermatitis who received subcutaneous allergen-specific immunotherapy with tree pollen allergens (group 1), cereal grass pollen allergens (group 2), or standard therapy (control group).

Для сбора и хранения данных использовали индивидуальные регистрационные карты. Обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ GraphPad Prism for Windows v. 9.2.0 GraphPadSoftware USA (США). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [Q1%; Q3%]). Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Корреляционный анализ выполняли с расчётом коэффициентов корреляции Спирмена. Анализ в группах проводили с использованием  $U$ -критерия Манна–Уитни (для сравнения показателей между двумя независимыми группами/подгруппами). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

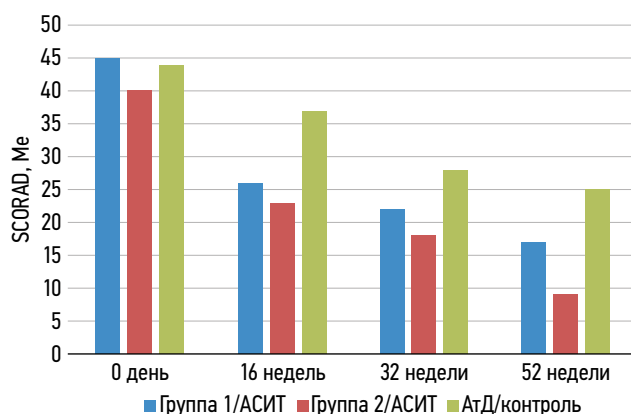
### Основные результаты исследования

Эффективность терапии оценивали по уменьшению выраженности симптомов АД, при котором снижение показателя SCORAD на 50% (SCORAD 50) считали хорошим эффектом терапии, а на 75% и более (SCORAD 75) — отличным. Эффективность терапии оценивали по абсолютному и относительному числу пациентов, достигших показателей SCORAD 50 и SCORAD 75. Эффективность терапии также оценивали по абсолютному и относительному числу пациентов, достигших показателей IGA 1/0. Кроме того, проводили оценку дерматологического индекса качества жизни (DLQI), где 0–1 балл означает отсутствие влияния АД

на жизнь пациента, а 21–30 — чрезвычайно сильное влияние болезни на жизнь пациента). Эффективность терапии оценивали по абсолютному и относительному числу пациентов, достигших уменьшения показателя DLQI на 4 и более баллов. Оценку степени тяжести АтД (SCORAD, IGA, DLQI) проводили до начала АСИТ или с момента включения в исследование (для пациентов контрольной группы) и через 16, 32 и 52 недели терапии для пациентов всех групп.

Результаты эффективности подкожной АСИТ аллергенами пыльцы деревьев и злаковых трав у больных АтД с сенсibilизацией к главным аллергенам пыльцы берёзы и тимофеевки в сравнении с пациентами контрольной группы представлены на рис. 2–5.

У пациентов, получивших один курс подкожной АСИТ аллергенами пыльцы деревьев, медиана индекса SCORAD достоверно уменьшилась с 38,6 до 25 баллов через 16 недель терапии, до 22 баллов через 32 недели и до 16 баллов через 52 недели терапии. У пациентов, получивших один курс подкожной АСИТ аллергенами пыльцы злаковых трав, медиана индекса SCORAD достоверно уменьшилась с 34,1 до 21 балла через 16 недель терапии, до 17 баллов через 32 недели и до 8 баллов через 52 недели терапии. В группе контроля у пациентов с АтД на стандартной терапии (без курса АСИТ) значения SCORAD составляли 36,7 балла до лечения и 32, 28, 25 баллов через 16, 32 и 52 недели соответственно. Таким образом, у пациентов, получавших подкожную АСИТ пыльцевыми аллергенами, отмечалось более значительное уменьшение индекса SCORAD по сравнению с группой сравнения в сроки наблюдения 16, 32 и 52 недели. У пациентов, получивших один курс подкожной АСИТ аллергенами пыльцы деревьев,



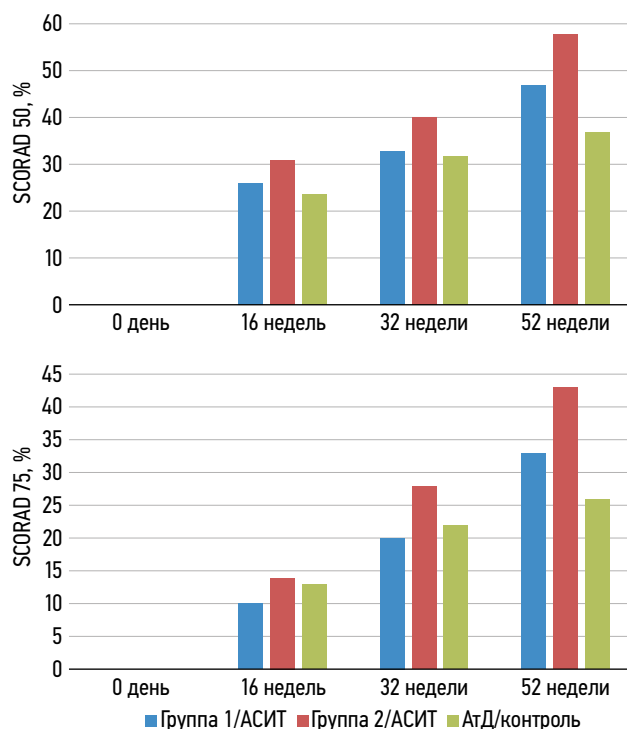
**Рис. 2.** Изменение значений индекса SCORAD (медианы) до начала и по завершении лечения через 16, 32 и 52 недели у пациентов с атопическим дерматитом, получивших один курс подкожной аллергенспецифической иммунотерапии аллергенами пыльцы деревьев (группа 1) или злаковых трав (группа 2), в сравнении с группой контроля.

**Fig. 2.** Change in SCORAD index values (median) before the start and at the end of treatment after 16, 32 and 52 weeks in patients with atopic dermatitis who received one course of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with tree pollen allergens (group 1) or cereal grass allergens (group 2), compared to the control group.

SCORAD 50 достигли 26, 33 и 47%, SCORAD 75 — 10, 20 и 33% через 16, 32 и 52 недели соответственно. У пациентов, получивших один курс подкожной АСИТ аллергенами пыльцы злаковых трав, SCORAD 50 достигли 31, 40 и 58%, SCORAD 75 — 14, 28 и 43% через 16, 32 и 52 недели соответственно. В контрольной группе число таких пациентов было значительно меньше: показателя SCORAD 50 достигли 24, 32 и 37%, SCORAD 75 — 13, 22 и 26% в те же сроки наблюдения. Схожие результаты были получены при исследовании индекса IGA.

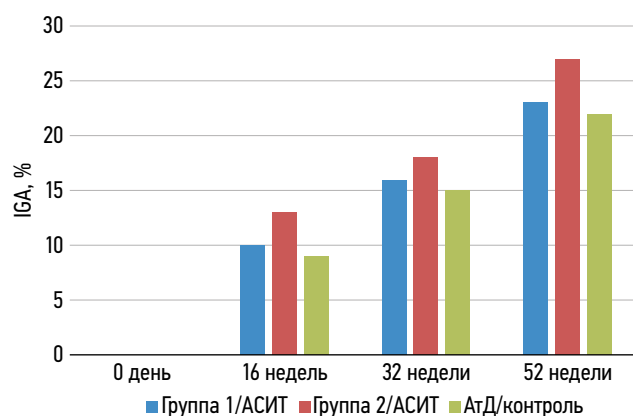
Во всех исследуемых группах отмечено улучшение качества жизни пациентов, что проявилось уменьшением индекса DLQI на 4 балла и более у 12, 25 и 37% пациентов, получивших курс подкожной АСИТ аллергенами пыльцы деревьев, у 14, 28 и 43% пациентов, получивших курс подкожной АСИТ аллергенами пыльцы злаковых трав, через 16, 32 и 52 недели соответственно. Число таких пациентов в группе сравнения было значительно ниже: 13, 22 и 26% соответственно.

Таким образом, АСИТ является эффективным способом лечения пациентов с АтД при условии доказанной сенсibilизации к пыльцевым аллергенам.



**Рис. 3.** Показатели SCORAD 50 и SCORAD 75 через 16, 32 и 52 недели у пациентов с атопическим дерматитом, получивших один курс подкожной аллергенспецифической иммунотерапии аллергенами пыльцы деревьев в период цветения (группа 1) или злаковых трав (группа 2), в сравнении с группой контроля.

**Fig. 3.** SCORAD 50 and SCORAD 75 scores after 16, 32 and 52 weeks in patients with atopic dermatitis who received a single course of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with tree pollen allergens during flowering (group 1) or cereal grass allergens (group 2), compared with the control group.

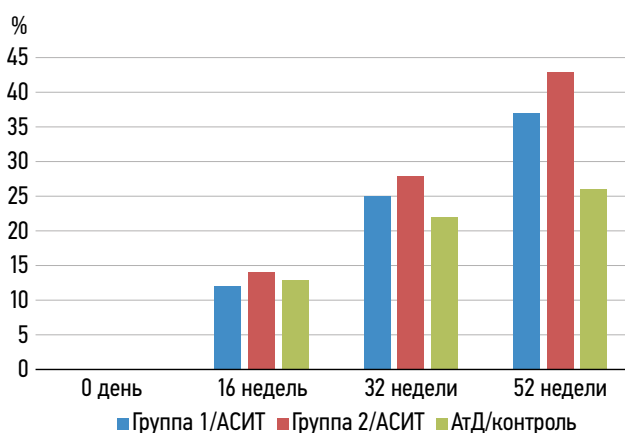


**Рис. 4.** Показатели IGA 0/1 через 16, 32 и 52 недели у пациентов с atopическим дерматитом, получивших один курс подкожной аллергенспецифической иммунотерапии аллергенами пыльцы деревьев в период цветения (группа 1) или злаковых трав (группа 2), в сравнении с группой контроля.

### Нежелательные явления

Безопасность АСИТ у пациентов оценивали на основании частоты развития нежелательных явлений (табл. 2). Как известно, при проведении АСИТ в ответ на введение аллергена могут развиваться нежелательные побочные эффекты в виде местных или системных реакций.

Местные реакции отмечались у большинства больных, получавших подкожную АСИТ аллергенами пыльцы деревьев и злаковых трав, и выражались покраснением, зудом, отёком в месте инъекции аллергена. Местные реакции регрессировали самостоятельно в течение суток. При наличии выраженных местных реакций изменяли схему введения аллергена, увеличивая промежутки между очередными инъекциями, и дополнительно назначали



**Рис. 5.** Уменьшение показателя DLQI на 4 балла и более через 16, 32 и 52 недели у пациентов с atopическим дерматитом, получивших один курс подкожной аллергенспецифической иммунотерапии аллергенами пыльцы деревьев в период цветения (группа 1) или злаковых трав (группа 2), в сравнении с группой контроля.

**Fig. 5.** Reduction of DLQI score by 4 points or more after 16, 32 and 52 weeks in patients with atopic dermatitis who received one course of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with tree pollen allergens during flowering (group 1) or cereal grass allergens (group 2), compared with the control group.

H<sub>1</sub>-антигистаминные препараты второго поколения, применение которых не влияет на эффективность АСИТ.

Системные реакции развивались редко, в течение нескольких минут после инъекции аллергена и в редких случаях спустя 30 минут. При проведении АСИТ у пациентов не отмечалось тяжёлых системных реакций, лёгкие системные реакции проявлялись заложенностью носа, чиханием, зудом в носу, зудом век, покраснением глаз, слезотечением, першением в горле, сухим кашлем. У 2 пациентов, получавших подкожную АСИТ, во время курса лечения отмечено появление головной боли, которая прошла самостоятельно без применения медикаментозной терапии.

**Таблица 2.** Нежелательные явления у пациентов с atopическим дерматитом на фоне проведения подкожной аллергенспецифической иммунотерапии, n (%)

**Table 2.** Undesirable events in patients with atopic dermatitis against the background of subcutaneous allergen-specific immunotherapy, n (%)

Нежелательная реакция	Пациенты*		
	Группа 1 n=33	Группа 2 n=21	Группа контроля n=24
Местные реакции	20 (46)	13 (65)	0
Системные реакции	4 (9)	2 (9,5)	0
Обострение аллергического ринита	4 (9)	0	0
Острая крапивница	0	0	0
Обострение atopического дерматита	0	0	8 (34,7)
Головная боль	1	2	0
Острая респираторная инфекция	0	0	8 (34,7)

*Примечание.* \* Пациенты с atopическим дерматитом, получавшие подкожную аллергенспецифическую иммунотерапию аллергенами пыльцы деревьев (группа 1), аллергенами пыльцы злаковых трав (группа 2) или стандартную терапию (группа контроля).

*Note.* \* Patients with atopic dermatitis who received subcutaneous allergen-specific immunotherapy with tree pollen allergens (group 1), cereal grass pollen allergens (group 2), or standard therapy (control group).



## ОБСУЖДЕНИЕ

Аэроаллергены, в том числе пыльцевые аллергены, являются важным триггерным фактором в развитии обострений АгД [23–26]. Попадая в организм, они могут активировать врождённый и адаптивный иммунитет, а также вносить вклад в разрушение эпидермального барьера посредством ферментативной активности аллергена при непосредственном контакте с кожей и напрямую активировать клетки врождённого иммунитета при проникновении через повреждённый кожный барьер. На основании данных эпидемиологических исследований и мировых карт распределения источников аллергенов, пыльца берёзы является преимущественной, а в некоторых регионах — основной причиной развития аллергических заболеваний в России [27]. Аллергия на пыльцу злаковых трав менее распространена, но в ряде случаев аллергены этой группы могут провоцировать обострения АгД. Именно поэтому изучение особенностей течения заболевания и диагностики АгД, ассоциированного с сенсибилизацией к пыльце берёзы и/или злаковых трав, является важной задачей.

Согласно проведённым ранее исследованиям, контакт с пыльцевыми аллергенами у ряда пациентов приводит к ухудшению течения АгД, что может быть обусловлено как прямым повреждением кожного барьера протеолитическими ферментами пыльцы, так и индукцией иммунного Т2-ответа липидами пыльцы (ассоциированные с пыльцой липидные медиаторы) из-за их структурного и химического сходства с лейкотриенами и простагландинами.

В представленной работе мы исследовали группу пациентов с АгД с доказанной сенсибилизацией и обострениями в период цветения деревьев или злаковых трав. Единственным стратегическим и этиопатогенетическим методом лечения аллергических заболеваний является АСИТ, которая оказывает влияние на естественное течение респираторных аллергических заболеваний, формируя аллергенспецифическую толерантность, что приводит к достижению стойкой ремиссии, либо как минимум останавливает прогрессирование болезни. Ремиссия в случае полноценно проведённой АСИТ достигается в среднем 7–8 лет [27].

АСИТ действует на раннюю и позднюю фазы аллергического ответа. В результате лечения происходит подавление миграции эффекторных клеток в зону аллергического воспаления, образование регулирующих Т-лимфоцитов, способствующих индукции иммунологической толерантности — подавлению иммунного ответа в отношении виновных аллергенов. Наблюдается также снижение продукции sIgE при увеличении синтеза «блокирующих» IgG4 антител. Проведение АСИТ приводит не только к торможению аллергенспецифической реакции, но и угнетению тканевой гиперреактивности к медиатору аллергии гистамину.

В проведённом исследовании мы определили клиническую значимость сенсибилизации к пыльцевым аллергенам при АгД, определили показания к проведению

АСИТ пыльцевыми аллергенами и оценили эффективность и безопасность данного метода у пациентов с АгД. Выявлено, что даже в результате одного курса подкожной АСИТ водно-солевыми растворами аллергенов пыльцы деревьев и злаковых трав большинство пациентов достигает значительного улучшения течения АгД, а именно уменьшения интенсивности и количества высыпаний, кожного зуда, улучшения качества жизни по сравнению с группой контроля.

## Ограничения исследования

Значимым ограничением исследования был размер выборки и её неоднородность (в исследование включали взрослых пациентов московского региона, тем не менее некоторые из них родились и выросли в других регионах, что могло повлиять на паттерны сенсибилизации и ведущие аллергены и, соответственно, отразиться на расчётах). Кроме того, пациентам проведён только один курс АСИТ пыльцевыми аллергенами, и, несмотря на продемонстрированную эффективность и безопасность терапии, необходимо проведение повторных курсов АСИТ. Ограничением является также длительность наблюдения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение АСИТ при АгД рекомендовано только больным с доказанной сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли и/или пыльцевым аллергенам и связи этой сенсибилизации с клиническими проявлениями АгД. Ключевым аспектом АСИТ является её «специфичность»: иммунотерапия должна изменять иммунный ответ против аллергена, поэтому для назначения АСИТ должен быть точно идентифицирован причинно-значимый аллерген, вызывающий симптомы аллергического заболевания, в том числе АгД.

На основании полученных данных можно заключить, что АСИТ является эффективным и безопасным методом лечения больных АгД с доказанной сенсибилизацией к аллергенам пыльцы деревьев и злаковых трав. Персонализированный подход к проведению АСИТ у пациентов с АгД на основании комплексного аллергологического обследования и молекулярной аллергодиагностики позволяет установить связь с клиническими проявлениями АгД и сенсибилизацией и определить необходимость проведения АСИТ причинно-значимыми аллергенами.

АСИТ должна выполняться только обученными специалистами (врачами-аллергологами), имеющими опыт проведения такого лечения. Инъекционный метод АСИТ проводится в условиях аллергологического кабинета или стационара. Именно в специализированном аллергологическом подразделении предусмотрено наличие необходимых средств не только для проведения АСИТ, но и для купирования побочных реакций, если они возникают.

АСИТ может быть назначена пациентам с АгД лёгкого и среднетяжёлого течения с высокой степенью

сенсibilизации к аллергенам пыльцы растений. Клинически значимый аллерген из числа тех, к которым есть повышенная чувствительность, устанавливают врачи-аллергологи, анализируя данные аллергологического анамнеза, кожных проб, провокационных назальных и конъюнктивальных тестов. Для АСИТ отбирают аллергены, элиминация которых невозможна (пыльца растений, клещи домашней пыли, споры грибов, яд насекомых), и которые, несомненно, провоцируют симптомы аллергического заболевания у данного пациента. Протоколы/схемы АСИТ не являются универсальными — они уникальны для каждого метода и препарата.

Таким образом, проведение АСИТ аллергенами пыльцы деревьев и злаковых трав может применяться в комплексной терапии АТД при условии доказанной сенсibilизации и её клинической значимости.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**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: О.Г. Елисютина — дизайн исследования, работа с пациентами, экспериментальная работа, анализ данных, обзор литературы, написание текста и редактирование статьи; А.О. Литовкина — работа с пациентами, экспериментальная работа, анализ данных, обзор литературы, написание текста и редактирование статьи; Е.В. Смольников — экспериментальная работа, статистический анализ и визуализация данных, подготовка и написание текста статьи; Е.С. Феденко — дизайн исследования, работа с пациентами, сбор и анализ литературных источников, редактирование статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This article 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 — study design, work with patients, experimental work, data analysis, literature review, writing and editing the article; A.O. Litovkina — work with patients, experimental work, data analysis, literature review, writing the text and editing the article; E.V. Smolnikov — experimental work, statistical analysis and data visualization, preparation and writing of the article; E.S. Fedenko — study design, work with patients, collection and analysis of literary sources, editing the article.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хаитов Р.М. Иммунология. 4-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 496 с.
2. Атопический дерматит. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России, 2021. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265_2). Дата обращения 12.01.2024.
3. Wollenberg A., Christen-Zäch S., Taiebet A., et al. 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. Vol. 11. P. 1907. doi: 10.3389/fimmu.2020.01907
8. 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
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. Paller A.S., Spergel J.M., Mina-Osorio P., Irvine A.D. 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
12. Traidl S., Werfel T. [Allergen immunotherapy for atopic dermatitis. (In German)] // *Hautarzt*. 2021. Vol. 72, N 12. P. 1103–1112. doi: 10.1007/s00105-021-04909-y
13. 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/aair.2015.7.3.221
14. 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.
15. 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
16. Гуцин И.С., Курбачева О.М. Аллерген-специфическая иммунотерапия атопических заболеваний: пособие для врачей. Москва, 2002. 32 с.

17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. Eichenfield L.F., Tom W.L., Chamlin S.L., et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis // *J Am Acad Dermatol*. 2014. Vol. 70, N 2. P. 338–351. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010
22. Nijsten T. Dermatology life quality index: time to move forward // *J Invest Dermatol*. 2012. Vol. 132, N 1. P. 11–13. doi: 10.1038/jid.2011.354
23. Wassmann-Otto A., Heratzadeh A., Wichmann K., Werfel T. Birch pollen-related foods can cause late eczematous reactions in patients with atopic dermatitis // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 10. P. 2046–2054. doi: 10.1111/all.13454
24. Fölster-Holst R., Galecka J., Weißmantel S., et al. Birch pollen influence the severity of atopic eczema—prospective clinical cohort pilot study and ex vivo penetration study // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015. Vol. 29, N 8. P. 539–548. doi: 10.2147/CCID.S81700
25. Shershakova N., Bashkatova E., Babakhin A., et al. Allergen-specific immunotherapy with monomeric allergoid in a mouse model of atopic dermatitis // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, N 8. P. e0135070. doi: 10.1371/journal.pone.0135070
26. Akiharu K., Nagao K., Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases // *J Clin Invest*. 2012. Vol. 122, N 2. P. 440–447. doi: 10.1172/JCI57416
27. Marogna M., Bruno M., Massolo A., Falagiani P. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy for house dust mites in allergic rhinitis with bronchial hyperreactivity: A long-term (13-year) retrospective study in real life // *Int Arch Allergy Immunol*. 2007. Vol. 142, N 1. P. 70–78. doi: 10.1159/000096001

## REFERENCES

1. Khaitov RM. *Immunology*. 4th ed., revised and updated. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 496 p. (In Russ).
2. *Atopic dermatitis*. Clinical recommendations. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists, Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, Union of Paediatricians of Russia; 2021. (In Russ). Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265_2). Accessed: 12.01.2024.
3. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taiebet A, et al. 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 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
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. 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
12. Traidl S, Werfel T. [Allergen immunotherapy for atopic dermatitis. (In German)]. *Hautarzt*. 2021;72(12):1103–1112. doi: 10.1007/s00105-021-04909-y
13. Lee J, Park CO, Lee KH. Specific immunotherapy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(3):221–229. doi: 10.4168/aair.2015.7.3.221
14. 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.
15. 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
16. Gushchin IS, Kurbacheva OM. *Allergen-specific immunotherapy of atopic diseases: manual for doctors*. Moscow; 2002. 32 p. (In Russ).
17. Novak N. Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(6):542–546. doi: 10.1097/ACI.0b013e3282f1d66c
18. 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
19. 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
20. 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
21. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis

and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338–351. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010

**22.** Nijsten T. Dermatology life quality index: Time to move forward. *J Invest Dermatol*. 2012;132(1):11–13. doi: 10.1038/jid.2011.354

**23.** Wassmann-Otto A, Heratizadeh A, Wichmann K, Werfel T. Birch pollen-related foods can cause late eczematous reactions in patients with atopic dermatitis. *Allergy*. 2018;73(10):2046–2054. doi: 10.1111/all.13454

**24.** Fölster-Holst R, Galecka J, Weißmantel S, et al. Birch pollen influence the severity of atopic eczema—prospective clinical cohort pilot study and ex vivo penetration study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;29(8):539–548. doi: 10.2147/CCID.S81700

**25.** Shershakova N, Bashkatova E, Babakhin A, et al. Allergen-specific immunotherapy with monomeric allergoid in a mouse model of atopic dermatitis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135070. doi: 10.1371/journal.pone.0135070

**26.** Akiharu K, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest*. 2012;122(2):440–447. doi: 10.1172/JCI57416

**27.** Marogna M, Bruno M, Massolo A, Falagiani P. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy for house dust mites in allergic rhinitis with bronchial hyperreactivity: A long-term (13-year) retrospective study in real life. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;142(1):70–78. doi: 10.1159/000096001

## ОБ АВТОРАХ

\* **Елисютина Ольга Гурьевна**, д-р мед. наук;  
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;  
ORCID: 0000-0002-4609-2591;  
eLibrary SPIN: 9567-1894;  
e-mail: el-olga@yandex.ru

**Литовкина Алла Олеговна**;  
ORCID: 0000-0002-5021-9276;  
eLibrary SPIN: 2337-7930;  
e-mail: dr.litovkina@gmail.com

**Смольников Евгений Валентинович**;  
ORCID: 0000-0003-1302-4178;  
eLibrary SPIN: 4874-8100;  
e-mail: qweril2010@yandex.ru

**Феденко Елена Сергеевна**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0003-3358-5087;  
eLibrary SPIN: 5012-7242;  
e-mail: efedks@gmail.com

## AUTHORS' INFO

\* **Olga G. Elisyutina**, MD, Dr. Sci. (Med);  
address: 24 Kashirskoe shosse, 115522 Moscow, Russia;  
ORCID: 0000-0002-4609-2591;  
eLibrary SPIN: 9567-1894;  
e-mail: el-olga@yandex.ru

**Alla O. Litovkina**, MD;  
ORCID: 0000-0002-5021-9276;  
eLibrary SPIN: 2337-7930;  
e-mail: dr.litovkina@gmail.com;

**Evgeniy V. Smolnikov**, MD;  
ORCID: 0000-0003-1302-4178;  
eLibrary SPIN: 4874-8100;  
e-mail: qweril2010@yandex.ru

**Elena S. Fedenko**, MD, Dr. Sci. (Med), Professor;  
ORCID: 0000-0003-3358-5087;  
eLibrary SPIN: 5012-7242;  
e-mail: efedks@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author