

УЧРЕДИТЕЛИ

- Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов
- ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
- ООО «Фармарус Принт Медиа»

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Фармарус Принт Медиа»
Адрес: 117246, Москва, Научный проезд, д. 8, стр. 7, 3-й этаж, помещ. 6
E-mail: efedks@gmail.com

РЕДАКЦИЯ

Зав. редакцией
Елена Андреевна Филиппова
E-mail: info@rusalljournal.ru
Тел: +7 (965) 012 70 72
Адрес: 117342, Москва, ул. Профсоюзная, д. 69, оф. 1013

ПОДПИСКА

Подписка через интернет:
www.rusalljournal.ru
www.akc.ru
www.pressa-rf.ru

РЕКЛАМА, РЕПРИНТЫ

Елена Симанова
Тел.: +7 (903) 512 09 37
E-mail: e.simanova@pharmaruspm.ru

ИНДЕКСАЦИЯ

- РИНЦ
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- WorldCat

ВАК

- 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки)
14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (биологические науки)
03.03.03 – Иммунология (медицинские науки)

ОРИГИНАЛ-МАКЕТ

подготовлен в издательстве
«Фармарус Принт Медиа».

Литературный редактор: *М.Н. Шошина*
Корректор: *М.Н. Шошина*
Верстка: *Ф.А. Игнащенко*
Обложка: *О.В. Куренькова*

Сдано в набор 28.09.2021.
Подписано в печать 24.09.2021.
Формат 60 × 90%. Печать офсетная.
Тираж 5000 экз. Заказ № 60

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС 77 – 42773

© ООО «Фармарус Принт Медиа», 2021

ISSN 2686-682X (Online)

ISSN 1810-8830 (Print)

Российский Аллергологический Журнал

Том 18 | Выпуск 3 | 2021

Ежеквартальный рецензируемый
научно-практический медицинский журнал

Главный редактор

Ильина Наталья Ивановна, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-3556-969X

Почетный председатель редакционной коллегии

Хаитов Рахим Мусаевич, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-1829-0424

Заместитель главного редактора

Феденко Елена Сергеевна, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-6545-6170

Научные редакторы

Гушин Игорь Сергеевич, д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-4465-6509
Курбачева Оксана Михайловна, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-3250-0694

Редакционная коллегия

Agache Ioana Octavia, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Брашов, Румыния); ORCID: 0000-0001-7994-364X
Астафьева Наталья Григорьевна, д.м.н., проф. (Саратов, Россия); ORCID: 0000-0002-7691-4584
Бельтюков Евгений Кронидович, д.м.н., проф. (Екатеринбург, Россия); ORCID: 0000-0003-2485-2243
Гариб Виктория Фирузовна, д.м.н., проф. (Вена, Австрия); ORCID: 0000-0003-3855-217X
Гудима Георгий Олегович, д.б.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-2864-6949
Демко Ирина Владимировна, д.м.н., проф. (Красноярск, Россия); ORCID: 0000-0001-8982-5292
Edwards Michael Robert, MD, PhD, professor (Лондон, Великобритания); ORCID: 0000-0001-6837-0532
Елисютина Ольга Гурьевна, д.м.н. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-4609-2591
Жестков Александр Викторович, д.м.н., проф. (Самара, Россия); ORCID: 0000-0002-3960-830X
Зайков Сергей Викторович, д.м.н., проф. (Киев, Украина); ORCID: 0000-0002-9276-0490
Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-4200-4598
Испаева Жанат Бахитовна, д.м.н., проф. (Алматы, Казахстан); ORCID: 0000-0003-3640-9863
Ищенко Оксана Владимировна, д.м.н., доцент (Витебск, Белоруссия); ORCID: 0000-0001-8755-7482
Калюжин Олег Витальевич, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-3628-2436
Караулов Александр Викторович, д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-1930-5424
Ковзель Елена Федоровна, д.м.н. (Астана, Казахстан); SCOPUS Author ID: 35275267200
Латышева Татьяна Васильевна, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-1508-0640
Латышева Елена Александровна, д.м.н. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-1606-205X
Мешкова Раиса Яковлевна, д.м.н., проф. (Смоленск, Россия); ORCID: 0000-0002-7806-9484
Munblit Daniel, MD, PhD, Dr. Sci. (Med) (Лондон, Великобритания); ORCID: 0000-0001-9652-6856
Muraro Maria Antonella, MD, PhD (Пауда, Италия); SCOPUS Author ID: 35611705000
Новиков Дмитрий Кузьмич, д.м.н., проф. (Витебск, Белоруссия); ORCID: 0000-0001-7743-3814
Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-3162-2510
Пампура Александр Николаевич, д.м.н. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0001-5039-8473
Просекова Елена Викторовна, д.м.н., проф. (Владивосток, Россия); ORCID: 0000-0001-6632-9800
Реброва Ольга Юрьевна, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-6733-0958
Ревякина Вера Афанасьевна, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-1149-7927
Сизякина Людмила Петровна, д.м.н., проф. (Ростов, Россия); ORCID: 0000-0001-5716-4397
Скороходкина Олеся Валерьевна, д.м.н., проф. (Казань, Россия); ORCID: 0000-0001-5793-5753
Файзуллина Резеда Мансафовна, д.м.н., проф. (Уфа, Россия); ORCID: 0000-0002-9001-1437
Хаитов Муса Рахимович, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-4961-9640
Shamji Mohamed H, MD, PhD, Dr. Sci. (Med) (Лондон, Великобритания); ORCID: 0000-0003-3425-3463
Valenta Rudolf, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Вена, Австрия); ORCID: 0000-0001-5944-3365

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://www.rusalljournal.ru>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя.

FOUNDERS

- Russian Association of allergologists and clinical immunologists
- National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia
- Pharmarus Print Media

PUBLISHER

Pharmarus Print Media
Address: 117246, Moscow, Nauchniy proyezd, 8 bld 7, 3rd floor, office 6
E-mail: efedks@gmail.com

EDITORIAL OFFICE

Executive editor Elena A. Philippova
Email: info@rusalljournal.ru
Phone: +7 (965) 012 70 72
Address: 117342, Moscow, Profsoyuznaya street, 69 office 1013

SUBSCRIPTION

www.rusalljournal.ru

ADVERTICEMENT

Elena Simanova
Phone: +7 (903) 512 09 37
E-mail: e.simanova@pharmaruspm.ru

INDEXATION

- Russian Science Citation Index
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- WorldCat

PUBLICATION ETHICS

Journal's ethic policies are based on:

- ICMJE
- COPE
- ORE
- CSE
- EASE

AUTHORS GUIDELINES

<https://rusalljournal.ru/raj/about/submissions#authorGuidelines>

TYPESET

complete in Pharmarus Print Media
Copyeditor: *M.N. Shoshina*
Proofreader: *M.N. Shoshina*
Layout editor: *Ph.A. Ignashchenko*
Cover: *O.V. Kurenkova*

ISSN 2686-682X (Online)

ISSN 1810-8830 (Print)

Russian Journal of Allergy

Volume 18 | Issue 3 | 2021

Quarterly peer-review medical academic journal

Editor-in-Chief

Natalia Ilina, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-3556-969X

Honorary Chairman of the Editorial Board

Rakhim M. Khaitov, MD, Dr. Sci (Med), Professor,
Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-1829-0424

Deputy Editor-in-Chief

Elena S. Fedenko, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-6545-6170

Science Editors

Igor' S. Gushchin, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-4465-6509

Oksana M. Kurbacheva, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-3250-0694

Editorial Board

Ioana O. Agache, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Brashov, Romania) ORCID: 0000-0001-7994-364X
Natalia G. Astafieva, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Saratov, Russia) ORCID: 0000-0002-7691-4584
Evgeniy K. Belyukov, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Ekaterinburg, Russia) ORCID: 0000-0003-2485-2243
Viktoriya F. Garib, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Vienna, Austria) ORCID: 0000-0003-3855-217X
Georgiy O. Gudima, MD, Dr. Sci (Biol), Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2864-6949
Irina V. Demko, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Krasnoyarsk, Russia) ORCID: 0000-0001-8982-5292
Michael Robert Edwards, MD, PhD, Professor (London, UK) ORCID: 0000-0001-6837-0532
Olga G. Elisyutina, MD, Dr. Sci (Med) (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-4609-2591
Aleksandr V. Zhestkov, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Samara, Russia) ORCID: 0000-0002-3960-830X
Sergey V. Zaykov, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Kiev, Ukraine) ORCID: 0000-0002-9276-0490
Irina N. Zakharova, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-4200-4598
Zhanat B. Ispayeva, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Almaty, Kazakhstan) ORCID: 0000-0003-3640-9863
Oksana V. Ishchenko, MD, Dr. Sci (Med), assist. prof. (Vitebsk, Belorussia) ORCID: 0000-0001-8755-7482
Oleg V. Kalyuzhin, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-3628-2436
Aleksandr V. Karaulov, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-1930-5424
Elena F. Kovzel, MD, Dr. Sci (Med) (Astana, Kazakhstan) SCOPUS Author ID: 35275267200
Tatyana V. Latysheva, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-1508-0640
Elena A. Latysheva, MD, Dr. Sci (Med) (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-1606-205X
Raisa Y. Meshkova, MD, Dr. Sci (Med) (Smolensk, Russia) ORCID: 0000-0002-7806-9484
Munblit Daniel, MD, PhD, Dr. Sci. (Med) (London, UK) ORCID: 0000-0001-9652-6856
Maria Antonella Muraro, MD, PhD (Paua, Italy) SCOPUS Author ID: 35611705000
Dmitriy K. Novikov, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Vitebsk, Belorussia) ORCID: 0000-0001-7743-3814
Natalya M. Nenasheva, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-3162-2510
Aleksandr N. Pampura, MD, Dr. Sci (Med) (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-5039-8473
Elena V. Prosekova, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Vladivostok, Russia) ORCID: 0000-0001-6632-9800
Olga Y. Rebrova, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-6733-0958
Vera A. Revyakina, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-1149-7927
Lyudmila P. Sizyagina, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Rostov, Russia) ORCID: 0000-0001-5716-4397
Olesya V. Skorokhodkina, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Kazan, Russia) ORCID: 0000-0001-5793-5753
Rezeda M. Fayzullina, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Ufa, Russia) ORCID: 0000-0002-9001-1437
Musa R. Khaitov, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-4961-9640
Mohamed H. Shamji, MD, PhD, Dr. Sci. (Med) (London, UK) ORCID: 0000-0003-3425-3463
Rudolf Valenta, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Vienna, Austria) ORCID: 0000-0001-5944-3365

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://rusalljournal.ru/>. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher.

Содержание

• Оригинальные исследования

- Т.М. Соболенко, О.В. Захарова, Н.Р. Прокошина.* Ангиоотёки, индуцированные ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента: анализ госпитализаций в период пандемии COVID-19..... 5
- М.А. Грахова, О.А. Рычкова, А.В. Браун, А.С. Сагитова, М.А. Нестерова.* Возрастные аспекты реакций на лекарственные препараты..... 16
- Н.С. Ираклионова, Э.Б. Белан.* Некоторые особенности общегематологических показателей и продукции цитокинов, регулирующих воспаление, при аллергическом рините..... 35

• Клинические рекомендации

- А.А. Кубанов, Л.С. Намазова-Баранова, Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина, Е.А. Алексеева, Э.Т. Амбарчян, С.И. Артемьева, М.И. Аршинский, Н.Г. Астафьева, Е.А. Вишнева, В.А. Волнухин, И.В. Данилычева, О.Г. Елисютина, Р.В. Епишев, А.В. Жестков, М.Б. Жилова, О.В. Жукова, Д.В. Заславский, Л.Ф. Знаменская, А.Э. Карамова, Н.Г. Короткий, М.М. Кохан, Л.С. Круглова, Н.В. Кунгуров, Ю.Г. Левина, А.Н. Львов, А.И. Материкин, О.С. Мишина, К.Н. Монахов, Н.Н. Мурашкин, Н.М. Ненашева, А.Н. Пампура, К.И. Плахова, Н.Н. Потеекаев, О.А. Притуло, К.И. Разнатовский, С.Г. Сапунцова, Л.Р. Селимзянова, О.В. Скороходкина, Е.С. Феденко, Д.С. Фомина, Н.В. Фриго, З.В. Фролова, М.Р. Хаитов, В.В. Чикин.* Атопический дерматит 44
- Н.И. Ильина, О.М. Курбачева, Е.А. Латышева, Т.В. Латышева, Е.В. Назарова, Н.М. Ненашева, Е.С. Феденко, М.Р. Хаитов, Н.В. Шартанова.* Вакцинация пациентов с аллергическими заболеваниями против новой коронавирусной инфекции COVID-19: позиционный документ Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов 93
- Н.И. Ильина, И.В. Кондратенко, Е.А. Латышева, Т.В. Латышева, И.А. Манто, Е.В. Назарова, Д.С. Фомина, М.Р. Хаитов, А.Ю. Шербина.* Вакцинация пациентов с первичным иммунодефицитом и наследственным ангиоотёком против COVID-19: позиционный документ Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов..... 98

• Клинические случаи

- Э.В. Чурюкина, М.В. Дударева, Н.В. Колесникова, Е.Ф. Филиппов, О.П. Уханова.* Компонентная диагностика аллергии как инструмент, определяющий тактику ведения пациентов с аллергическими заболеваниями..... 105
- И.В. Демко, Е.А. Собко, А.Ю. Крапошина, Н.А. Шестакова, Н.В. Гордеева, К.Ф. Касымова.* Новые возможности терапии тяжёлого атопического дерматита..... 113
- Т.Б. Павлова, В.М. Шинкарёва.* Первичный иммунодефицит у ребёнка с гетеротаксией ... 120

• Письма в редакцию

- О.С. Бодня, Д.В. Демина, Н.Б. Кузьменко, Е.А. Латышева, Т.В. Латышева, А.М. Миличкина, А.Н. Пампура, Л.П. Сизякина, А.А. Тотолян, О.П. Уханова, Н.В. Федотова, Д.С. Фомина.* Долгосрочная профилактика наследственного ангиоотёка в России: резолюция Совета экспертов..... 126
- А.Н. Пампура, Н.В. Есакова.* Анафилаксия в педиатрической практике: нерешённые вопросы диагностики и ведения пациентов 131

• Рецензии

- А.Л. Гинцбург, А.Г. Габитов, С.М. Деев, В.В. Зверев, А.Г. Румянцев, Х.П. Тахчиди, В.А. Ткачук, Н.Д. Ющук, Р.И. Атауллаханов.* Рецензия на учебник академика РАН Р.М. Хаитова «Иммунология» (2021 г.)..... 137

Contents

• Original Study Articles

- T.M. Sabalenka, V.V. Zakharava, N.R. Prakoshyna.* Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: an analysis of hospitalizations during the COVID-19 pandemic 5
- M.A. Grakhova, O.A. Rychkova, A.V. Braun, A.S. Sagitova, M.A. Nesterova.* Drug intolerance: age-related aspects..... 16
- N.S. Iraklionova, E.B. Belan.* Some features of hematological parameters and production of cytokines regulating inflammation in allergic rhinitis..... 35

• Clinical Practice Guidelines

- A.A. Kubanov, L.S. Namazova-Baranova, R.M. Khaitov, N.I. Ilina, E.A. Alekseeva, E.T. Ambarchian, S.I. Artemieva, M.I. Arshinskiy, N.G. Astafieva, E.A. Vishneva, V.A. Volnukchin, I.V. Danilicheva, O.G. Elisutina, R.V. Epishev, A.V. Zhestkov, M.B. Zhilova, O.V. Zhukova, D.V. Zaslavsky, L.F. Znamenskaya, A.E. Karamova, N.G. Korotky, M.M. Kokchan, L.S. Kruglova, N.V. Kungurov, J.G. Levina, A.N. Lvov, A.I. Materikin, O.S. Mishina, K.N. Monakhov, N.N. Murashkin, N.M. Nenasheva, A.N. Pampura, X.I. Plakhova, N.N. Potekaev, O.A. Prytulo, K.I. Raznatovskiy, S.G. Sapuntsova, L.R. Selimzianova, O.V. Skorokhodkina, E.S. Fedenko, D.S. Fomina, N.V. Frigo, Z.V. Frolova, M.R. Khaitov, V.V. Chikin.* Atopic dermatitis..... 44
- N.I. Ilyina, O.M. Kurbacheva, E.A. Latysheva, T.V. Latysheva, E.V. Nazarova, N.M. Nenasheva, E.S. Fedenko, M.R. Khaitov, N.V. Shartanova.* Vaccination of patients with allergic disease against novel coronavirus infection: position paper of the Russian Association of Allergology and Clinical Immunology 93
- N.I. Ilyina, I.V. Kondratenko, E.A. Latysheva, T.V. Latysheva, I.A. Manto, E.V. Nazarova, D.S. Fomina, M.R. Khaitov, A.Yu. Shcherbina.* Vaccination against COVID-19 for patients with primary immunodeficiency and hereditary angioedema: the position paper of the Russian Association of Allergology, Clinical Immunology, and the National Association of Experts in Primary Immunodeficiencies 98

• Case reports

- E.V. Churyukina, M.V. Dudareva, N.V. Kolesnikova, E.F. Filippov, O.P. Ukhanova.* Component allergy diagnostics as a tool for the management of patients with allergic diseases..... 105
- I.V. Demko, E.A. Sobko, A.Yu. Kraposhina, N.A. Shestakova, N.V. Gordeeva, K.F. Kasymova.* New opportunities of therapy of severe atopic dermatitis 113
- T.B. Pavlova, V.M. Shinkareva.* Primary immunodeficiency in a child with heterotaxy 120

• Correspondences

- O.S. Bodnya, D.V. Demina, N.B. Kuzmenko, E.A. Latysheva, T.V. Latysheva, A.M. Milichkina, A.N. Pampura, L.P. Sizyakina, A.A. Totolyan, O.P. Ukhanova, N.V. Fedotova, D.S. Fomina.* Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema in Russia: resolution of the expert Council 126
- A.N. Pampura, N.V. Esakova.* Pediatric anaphylaxis: unresolved issues of diagnosis and patient management..... 131

• Book reviews

- A.L. Gintsburg, A.G. Gabibov, S.M. Deyev, V.V. Zverev, A.G. Rumyantsev, H.P. Tahchidi, V.A. Tkachuk, N.D. Yuschuk, R.I. Ataullakhanov.* Book review on «Immunology» (2021) authored by academician of the Russian Academy of Sciences R.M. Khaitov 137

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1460>

Ангиоотёки, индуцированные ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента: анализ госпитализаций в период пандемии COVID-19

Т.М. Соболенко¹, О.В. Захарова², Н.Р. Прокошина¹

¹ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь

² Витебская областная клиническая больница, Витебск, Республика Беларусь

АННОТАЦИЯ

ОБОСНОВАНИЕ. В основе патогенеза ангиоотёков, индуцированных приёмом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, лежит накопление брадикинина в результате блокады ангиотензинпревращающего фермента. Вирус SARS-CoV-2, связываясь с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2, возможно, подавляет его продукцию, что в свою очередь ведёт к повышению уровня брадикинина. Таким образом, инфицирование SARS-CoV-2 может являться вероятным триггером развития ангиоотёка.

ЦЕЛЬ — анализ случаев госпитализаций пациентов с ангиоотёками, ассоциированными с приёмом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов ангиотензиновых рецепторов в период пандемии COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Проведён ретроспективный анализ медицинских карт стационарных пациентов, госпитализированных в Витебскую областную клиническую больницу в мае–декабре 2020 года с изолированными (без крапивницы) ангиоотёками на фоне приёма ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Всем пациентам были взяты мазки из носо- и ротоглотки на COVID-19 методом полимеразной цепной реакции.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По экстренным показаниям госпитализировано 15 пациентов (9 мужчин и 6 женщин) в возрасте 44–72 лет, что составило 53,6% всех пациентов с изолированными ангиоотёками. В двух случаях установлен сопутствующий диагноз инфекции COVID-19 лёгкого течения с преобладанием в клинической картине симптомов ангиоотёка с локализацией в области лица, языка, подъязычной области, мягкого нёба. Все пациенты имели благоприятный исход заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Пациенты с ангиоотёками, индуцированными ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, могут нуждаться в госпитализации с целью мониторинга проходимости верхних дыхательных путей. Выявлены случаи сочетания ангиоотёка на фоне приёма ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и инфекции COVID-19 лёгкого течения. Вопросы, требующие дополнительных исследований: влияние инфицирования SARS-CoV-2 на уровни брадикинина и его метаболитов; триггерная роль инфекции COVID-19 в развитии ангиоотёков у пациентов, получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы ангиотензиновых рецепторов; рекомендации по ведению пациентов с ангиоотёками, индуцированными ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, и положительным результатом на COVID-19.

Ключевые слова: ангиоотёк; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; блокаторы ангиотензиновых рецепторов; брадикинин; COVID-19

Для цитирования: Соболенко Т.М., Захарова О.В., Прокошина Н.Р. Ангиоотёки, индуцированные ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента: анализ госпитализаций в период пандемии COVID-19 // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 3. С. 5–15. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1460>

Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: an analysis of hospitalizations during the COVID-19 pandemic

T.M. Sabalenka¹, V.V. Zakharava², N.R. Prakoshyna¹

¹ Educational Establishment Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

² Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

ABSTRACT

BACKGROUND: The pathogenesis of angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors is based on the accumulation of bradykinin as a result of angiotensin-converting enzyme blockade. The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) binds to the angiotensin-converting enzyme 2 receptor, which may inhibit its production and thereby lead to an increase in bradykinin levels. Thus, SARS-CoV-2 infection may be a likely trigger for the development of angioedema.

AIMS: This study aimed to analyze cases of hospitalizations of patients with angioedema associated with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic.

MATERIALS AND METHODS: This study retrospectively analyzed medical records of patients admitted to the Vitebsk Regional Clinical Hospital between May 2020 and December 2020 with isolated (without urticaria) angioedema while receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. In all patients, smears from the naso- and oropharynx for COVID-19 were analyzed by polymerase chain reaction.

RESULTS: Fifteen inpatients (9 men and 6 women) aged 44–72 years were admitted because of emergent events, of which 53.6% had isolated angioedema. In two cases, a concomitant diagnosis of mild COVID-19 infection was established with predominant symptoms of angioedema, including edema localized in the face, tongue, sublingual area, and soft palate. All patients had favorable disease outcomes.

CONCLUSIONS: Patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema may require hospitalization to monitor upper respiratory tract patency. There were cases of a combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema and mild COVID-19. Issues requiring additional research include the effect of SARS-CoV-2 infection on the levels of bradykinin and its metabolites, the triggering role of COVID-19 in the development of angioedema in patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers, recommendations for the management of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema, and a positive result for COVID-19.

Keywords: angioedema; angiotensin-converting enzyme inhibitors; angiotensin receptor blockers; bradykinin; COVID-19

For citation: Sabalenka TM, Zakharava VV, Prakoshyna NR. Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: an analysis of hospitalizations during the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(3):5–15. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1460>

Статья поступила 20.05.2021
Received: 20.05.2021

Принята к печати 08.09.2021
Accepted: 08.09.2021

Опубликована 15.09.2021
Published: 15.09.2021

Список сокращений:

АО — ангиоотёк

АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2

АТ — ангиотензин

БАР — блокаторы ангиотензиновых рецепторов

БК — брадикинин

иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

НАО — наследственный ангиоотёк

ПЦР — полимеразная цепная реакция

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Обоснование

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР) занимают одно из ведущих мест в лечении артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности, показаны для сохранения почечной функции у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек. Около 40 млн человек в мире применяют иАПФ, в то же время широкое использование данной группы лекарственных средств привело к увеличению распространённости побочных реакций [1, 2].

Ангиоотёк (АО) — характерный и потенциально угрожающий жизни побочный эффект — развивается у лиц, получающих иАПФ, в 0,1–0,7%

случаев, при приёме БАР — несколько реже (0,1%) [3]. Среди всех случаев АО, требующих госпитализации в отделения неотложной помощи, доля иАПФ-индуцированных АО составляет 30–40% [4, 5]. По нашим данным, из 87 пациентов Витебской областной клинической больницы, госпитализированных по экстренным показаниям с изолированным АО в 2012 г., у 44,8% реакция была вызвана приёмом иАПФ [6]. Среди больных, обратившихся за неотложной помощью, до 16% требуют интубации, 1% — трахеостомии. Быстрое развитие симптомов, вовлечение языка, мягкого нёба или гортани, симптомы слюнотечения, респираторного дистресса связаны с более высоким риском интубации [7].

АО, вызванные иАПФ, относятся к приобретённым брадикининопосредованным АО, ключевую роль в их патогенезе играет сосудорасширяющий пептид брадикинин (БК). иАПФ не только обеспечивают уменьшение образования ангиотензина (АТ) II, но и предотвращают превращение БК в неактивные метаболиты, приводя к его накоплению [8]. В развитии АО при приёме БАР также предполагается участие БК [9, 10]. Так, согласно экспериментальным данным, одним из следствий блокады АТ1-рецепторов является реактивное усиление образования АТ II. Воздействие АТ II на АТ2-рецепторы приводит к повышению уровня БК [9].

В клиническую практику внедряются новые лекарственные средства, которые оказывают действие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и могут влиять на метаболизм БК, в частности ингибитор неприлизина сакубитрил (применяется в фиксированной комбинации с валсартаном), сахароснижающие лекарственные средства класса ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (DPP4) [11]. БК представляет собой нонапептид, который отщепляется от высокомолекулярного кининогена под действием калликрейна плазмы. Его биологический эффект реализуется через активацию рецепторов В2, находящихся в мембранах эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Образовавшийся БК быстро инактивируется путём ферментативного распада, главным образом под действием кининазы II (АПФ), а также нейтральной эндопептидазы (неприлизина) и DPP4. Карбоксипептидаза N (кининаза I) и аминопептидаза P (APP) катаболизируют БК, образуя частично активные продукты. В расщеплении активного метаболита БК des-Arg9-брадикинина участвует ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) [2, 5]. Показано также, что в развитии АО при приёме иАПФ может иметь значение полиморфизм генов, кодирующих соответствующие молекулы, участвующие в метаболизме и действии БК (APP, DPP4, рецептор В2 и др.). Повышенный локальный уровень БК приводит к усилению высвобождения оксида азота, простагландинов, что вызывает усиление проницаемости сосудов в посткапиллярном и веноулярном отделах с экстравазацией жидкости и развитием отёка [2].

иАПФ-индуцированные АО бледные, не зудящие, не сопровождаются крапивницей и чаще всего локализуются в области губ, языка, глотки, гортани. К редкой локализации АО относят органы брюшной полости. Отёк может развиваться в различные сроки от начала применения иАПФ. Факторы риска: афроамериканское происхождение, женский пол, пожилой возраст, курение, сезонная аллергия. АО может разрешиться спонтанно, но при продолжении приёма иАПФ, как правило, возникает рецидив [5, 11]. После прекращения приёма иАПФ сохраняется вероятность рецидива АО приблизительно в течение

6 нед. за счёт подавления тканевого АПФ. В этот срок пациентам не рекомендуется назначать лекарственные средства, снижающие активность РААС [11]. У пациентов с иАПФ-индуцированными АО риск развития такой нежелательной реакции при замене на БАР составляет <10% (от 0 до 17%) [12].

Пациенты с иАПФ-индуцированными АО нуждаются в своевременной диагностике и неотложной помощи с коррекцией терапии для предотвращения повторных эпизодов. Диагноз устанавливается на основании анамнеза, клинической картины, исключения гистаминовых и других видов брадикининовых АО [5]. При подозрении на АО, вызванный приёмом иАПФ/БАР, данные классы лекарственных средств должны быть немедленно отменены и при необходимости заменены на лекарственные средства других фармакологических групп. После прекращения приёма иАПФ/БАР обычно происходит спонтанное разрешение отёка в течение 48–72 ч [2]. Пациенты с локализацией АО в области лица, шеи, языка, гортани в обязательном порядке должны быть осмотрены оториноларингологом для оценки проходимости голосовой щели и верхних дыхательных путей. При наличии признаков обструкции, таких как неспособность глотать, слюнотечение, стрidor, цианоз, участие в дыхании вспомогательных мышц, следует быстро рассмотреть вопрос о назотрахеальной интубации или трахеотомии/коникотомии. Пациенты с АО языка и гортани требуют наблюдения в отделении интенсивной терапии и реанимации [2, 13].

Стандартное лечение для купирования АО, вызванных медиаторами тучных клеток, включает введение антигистаминных лекарственных средств, системных глюкокортикоидов, в тяжёлых случаях — эпинефрина. Однако при иАПФ-индуцированных АО данная терапия не является патогенетически обоснованной и может быть неэффективна [14]. В связи с этим для купирования АО, вызванных приёмом иАПФ, предлагалась терапия, направленная на БК и одобренная для лечения острых приступов наследственных АО (НАО): блокатор рецепторов БК 2-го типа икатибант, ингибитор С1-эстеразы человека, свежемороженая плазма. В настоящее время преимущества такого подхода в лечении иАПФ-индуцированных АО являются недостаточно доказанными и требуют дальнейшего изучения [2]. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании М. Ваş и соавт. [15] было показано более быстрое разрешение симптомов иАПФ-индуцированного АО при применении икатибанта по сравнению со стандартной терапией преднизолоном и клемастином. Однако эффективность икатибанта не удалось подтвердить в двух других рандомизированных исследованиях, оценивавших его эффект по сравнению с плацебо [16, 17]. В возникновении АО у пациентов, получающих иАПФ

(особенно длительное время), важное значение принадлежит различным триггерам. Среди лекарственных средств, которые могут способствовать развитию АО на фоне приёма иАПФ, указываются нестероидные противовоспалительные средства, антагонисты кальция, ингибиторы DPP4, ингибиторы mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) и другие иммунодепрессанты.

Провоцирующим фактором могут выступать травма, хирургические манипуляции в области головы или шеи [2, 5, 8]. Предполагается, что инфекция COVID-19 также может являться триггером развития АО у лиц, получающих иАПФ [18]. Вирус SARS-CoV-2, связываясь с рецептором АПФ2, возможно, подавляет продукцию АПФ2, что в свою очередь ведёт к повышению уровня БК [19]. Описаны случаи изолированных АО у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, получающих иАПФ [18, 20, 21].

Цель — анализ случаев госпитализаций пациентов с АО, ассоциированными с приёмом иАПФ или БАР в период пандемии COVID-19.

Материал и методы

Дизайн исследования

Выполнено наблюдательное одноцентровое ретроспективное сплошное контролируемое исследование, которое включало сравнительный анализ медицинских карт пациентов, госпитализированных в период пандемии COVID-19 с АО, вызванными приёмом иАПФ/БАР, со случаями изолированных АО от других причин.

Критерии соответствия

Критерии включения: установленный диагноз АО.

Критерии невключения: сочетание АО и крапивницы; установленный диагноз НАО; семейный анамнез подтверждённого диагноза НАО.

Условия проведения

Исследование проведено на базе УЗ «Витебская областная клиническая больница» (УЗ ВОКБ, Республика Беларусь). В исследуемый период в УЗ ВОКБ осуществлялась госпитализация пациентов в возрасте 18 лет и старше с экстренной аллергологической патологией.

Продолжительность исследования

Период включения в исследование — май-декабрь 2020 г.; смещение запланированных временных интервалов не представлено.

Описание медицинского вмешательства

Исследование осуществляли методом сплошной выборки медицинских карт пациентов, находившихся на лечении в реанимационном и аллергологическом отделениях УЗ ВОКБ с изолированным (без крапивницы) АО с мая по декабрь 2020 г. У всех пациентов при поступлении в стационар

проводили обязательное лабораторное исследование биоматериала (мазок из носо- и ротоглотки) на наличие сопутствующей инфекции COVID-19 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Для дальнейшего анализа в группу исследования отобраны медицинские карты пациентов, которые получали иАПФ/БАР и не имели других очевидных причин развития АО. Для установления причинно-следственной связи развития АО с приёмом иАПФ/БАР применяли алгоритм Наранжо [22]. В группу сравнения вошли пациенты с изолированными АО, не связанными с приёмом иАПФ/БАР.

Основной исход исследования

Оценивали клинико-anamnestические данные, результаты лабораторных и инструментальных обследований пациентов с АО на фоне приёма иАПФ/БАР.

Дополнительные исходы исследования

Анализировали причинно-значимые иАПФ/БАР.

Анализ в подгруппах

Госпитализированные пациенты с изолированными АО были разделены на две группы: группа больных с иАПФ/БАР-индуцированными АО и группа сравнения, которую составили пациенты с АО, не связанными с приёмом иАПФ/БАР.

Методы регистрации исходов

Анализ показателей, внесённых в базу данных из медицинских карт стационарных пациентов: демографические показатели (пол, возраст); основной клинический диагноз и сопутствующие заболевания; локализация АО; госпитализация в реанимационное отделение; причинно-значимые иАПФ/БАР и сопутствующие лекарственные средства; анамнестические данные (эпизоды АО, атопия в анамнезе, семейный анамнез АО); данные основных лабораторных (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма) и инструментальных (рентгенография органов грудной клетки, электрокардиограмма) исследований; результаты качественного определения IgG/IgM к SARS-CoV-2 в сыворотке крови и мазков из носо- и ротоглотки на COVID-19 методом ПЦР.

Этическая экспертиза

Дизайн исследования одобрен комитетом по этике клинических испытаний УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», протокол № 7 от 02.12.2020.

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: для обработки данных использовали программное обеспечение Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft

Office Excel 2016 (Microsoft Corporation, США); рассчитывали медиану (25–75% интерквартильный размах) возраста пациентов — Me (25; 75); достоверность различий количественных показателей определяли по критерию Манна–Уитни, частоты качественных признаков — по двухстороннему точному критерию Фишера. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В ходе исследования мы ретроспективно оценили медицинские карты 28 пациентов, госпитализированных по экстренным показаниям в УЗ ВОКБ с мая по декабрь 2020 г. с изолированными АО. В группу пациентов с иАПФ/БАР-индуцированными АО вошли 15 пациентов (9 мужчин и 6 женщин), которые получали лечение иАПФ/БАР и не имели

других очевидных причин для развития АО. Доля АО, вызванных приёмом иАПФ/БАР, составила 53,6%. Причинно-следственная связь с приёмом иАПФ/БАР, согласно использованному алгоритму Наранжо, расценена как вероятная у 12 (80%) больных, как возможная — у 3 (20%). Возраст больных составил 44–72 года; Me 59 (55; 62) лет. В группу сравнения вошли 13 пациентов (6 мужчин и 7 женщин) в возрасте 19–72 лет; Me 47 (34; 62) лет. Различие по возрасту с группой иАПФ/БАР-индуцированных АО было статистически недостоверно ($p=0,19$). В группе сравнения в 4 из 13 случаев причиной АО были лекарственные средства, в 1/13 — пища; у 8/13 пациентов причина АО не установлена.

Основные результаты исследования

Характеристика пациентов с иАПФ/БАР-индуцированными АО представлена в табл.

Таблица. Характеристика пациентов с ангиоотёками, индуцированными приёмом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / блокаторов ангиотензиновых рецепторов

Table. Characteristics of patients with angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors / angiotensin receptor blockers

Локализация АО	РО	иАПФ/ БАР	Режим применения	Сопутствующие ЛС	Эпизоды АО в анамнезе	IgG/IgM к SARS-COV2	ПЦР
Язык, язычок мягкого нёба, губы, щека	Да	Каптоприл + лизиноприл	Однократно	Нет	Да / Лизиноприл	отриц.	отриц.
Губы, щека	Нет	Лизиноприл	Регулярный приём 4 года	Нет	Нет	отриц.	отриц.
Щека	Нет	Эналаприл	1 нед.	Да	Да / Лизиноприл	-	отриц.
Губа, щека	Нет	Эналаприл	Регулярный приём	Да	Да / Эналаприл	отриц.	отриц.
Лицо, язык	Нет	Эналаприл	Регулярный приём	Да	Да	-	полож.
Язык, мягкое нёбо, подъязычная область	Да	Эналаприл	Регулярный приём 6 мес	Да	Нет	отриц.	полож.
Лицо, язык	Нет	Лозартан	Регулярный приём	Нет	Да	отриц.	отриц.
Губы, щека	Нет	Эналаприл	Регулярный приём	Нет	Да	отриц.	отриц.
Лицо	Нет	Периндоприл	Регулярный приём	Да	Да	IgM полож. IgG полож.	отриц.
Язык	Нет	Лозартан	Регулярный приём	Да	Нет	IgM полож. IgG полож.	отриц.
Язычок мягкого нёба	Нет	Каптоприл	Однократно	Да	Да	отриц.	отриц.
Язык	Да	Каптоприл	Однократно	Нет	Нет	отриц.	отриц.
Язычок мягкого нёба	Нет	Каптоприл + лозартан	Регулярный приём лозартана	Да	Нет	отриц.	отриц.
Губы	Нет	Лизиноприл	Регулярный приём	Да	Да	IgM отриц. IgG полож.	отриц.
Лицо	Нет	Лозартан	Регулярный приём	Нет	Нет	-	отриц.

Примечание. АО — ангиоотёк; РО — реанимационное отделение; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БАР — блокаторы ангиотензиновых рецепторов; ЛС — лекарственные средства; ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Note. АО — angioedema; РО — intensive care unit; иАПФ — angiotensin-converting enzyme inhibitors; БАР — angiotensin receptor blockers; ЛС — drugs; ПЦР — polymerase chain reaction.

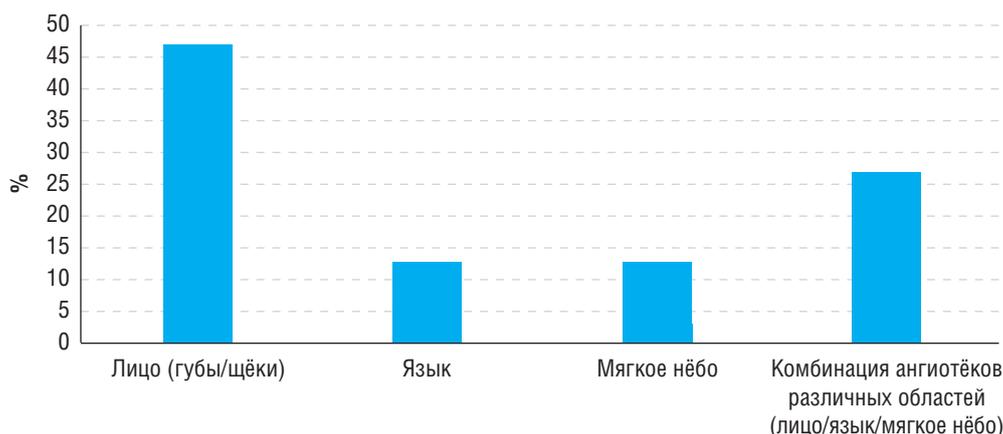


Рис. 1. Локализация ангиоотёка.

Fig. 1. Localization of angioedema.

Локализация отёка отмечена в области лица, языка и мягкого нёба (рис. 1). Периферических АО не установлено ни в исследуемой группе, ни в группе сравнения. Частота госпитализаций в реанимационное отделение у пациентов с АО на фоне приёма иАПФ/БАР составила 20% (3/15) и достоверно не отличалась от группы пациентов с изолированными АО, не связанными с приёмом иАПФ/БАР (4/13); $p=0,67$. В исследуемой группе повторные эпизоды АО отмечены у 9/15 пациентов, в том числе в 3 случаях, связанных с повторным применением иАПФ; атопию/бронхиальную астму в анамнезе имели 2 пациента из 15; семейный анамнез АО отсутствовал. Все больные получали иАПФ/БАР по поводу артериальной гипертензии, в 7 случаях из 15 применялся режим монотерапии, в 5/15 — комбинированное лечение; 3/15 пациентов использовали иАПФ нерегулярно. Большинство (13; 86,7%) пациентов имели сопутствующие хронические заболевания и в 53,3% случаев получали совместно с антигипертензивными лекарственными средствами препараты других групп. В группе сравнения АО в анамнезе имели 6/13 пациентов; сопутствующую атопию/бронхиальную астму — 3/13; в 1 случае из 13 указан семейный анамнез АО; сопутствующие хронические заболевания отмечены в 11 (84,6%) случаях. Уровень С-реактивного белка определён 23 пациентам из 28. Повышение С-реактивного белка установлено в 43% случаев в группе иАПФ/БАР-индуцированных АО и 22% случаев в группе сравнения ($p=0,39$). Уровень С4 компонента комплемента в исследуемых медицинских картах не определялся.

У всех пациентов взяты мазки из носо- и ротоглотки на COVID-19 методом ПЦР. Определение IgG/IgM к SARS-CoV-2 качественным методом выполнено 23 (82%) больным. В группе пациентов с иАПФ/БАР-индуцированным АО определение

IgG/IgM проведено в 12 случаях из 15. Положительные IgG к SARS-CoV-2 выявлены в 1 случае, IgG и IgM — в 2 (ПЦР-тест отрицательный). В 2 случаях получен положительный результат теста ПЦР и установлен сопутствующий диагноз инфекции COVID-19. Пациенты с АО и COVID-19 не имели повышения температуры тела, изменений на рентгенограмме органов грудной клетки, снижения уровня кислорода в крови; отмечалось лишь повышение С-реактивного белка и в 1 случае повышение уровня D-димера. Локализация АО: лицо, язык, подъязычная область, мягкое нёбо.

В группе сравнения определение IgG/IgM к SARS-CoV-2 выполнено в 11 случаях из 13. Положительные IgG выявлены в 2 случаях, IgM — в 1, IgG и IgM — в 1 (ПЦР-тест отрицательный). У 1 пациента с АО губы и щеки неясной этиологии получен положительный ПЦР-тест и установлен сопутствующий диагноз инфекции COVID-19, бессимптомное течение.

Лечение АО включало парентеральное введение системного глюкокортикоида (дексаметазон), H₁-антигистаминных препаратов (клемастин, клоропирамин) и в ряде случаев фуросемида. Пациентам с АО на фоне приёма иАПФ/БАР данные группы лекарственных средств отменяли и при необходимости базисной терапии артериальной гипертензии заменяли на антигипертензивные лекарственные средства из группы антагонистов кальция и/или тиазидоподобных диуретиков. Все пациенты имели благоприятный исход АО.

Дополнительные результаты исследования

Распределение пациентов в зависимости от вида причинно-значимого иАПФ/БАР представлено на рис. 2. Наиболее частой причиной развития АО были эналаприл и каптоприл. В 2 случаях совместно с каптоприлом применялись длительно действующие иАПФ/БАР.

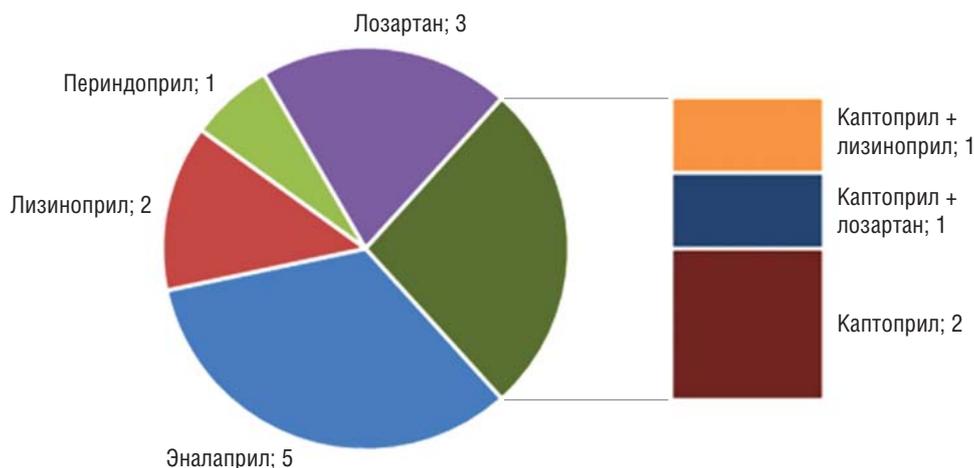


Рис. 2. Причинно-значимые ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / блокаторы ангиотензиновых рецепторов.
Fig. 2. Causal angiotensin-converting enzyme inhibitors / angiotensin receptor blockers.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

иАПФ-индуцированные АО могут иметь жизнеугрожающую локализацию и требовать госпитализации. В качестве возможного триггера развития данного вида АО обсуждается инфекция, вызванная SARS-CoV-2. В нашем исследовании выявлены случаи сочетания АО на фоне приёма иАПФ и инфекции COVID-19 лёгкого течения.

Обсуждение основного результата исследования

АО, индуцированные приёмом иАПФ, могут вызвать нарушение проходимости верхних дыхательных путей и привести к асфиксии. Диагноз иАПФ-индуцированного АО устанавливается на основании клинико-anamnestических данных, диагностические тесты для его подтверждения отсутствуют. До настоящего времени не существует одобренной тактики лекарственной терапии этого вида брадикининовых АО. Таким образом, анализ клинических особенностей, тактики ведения, возможных триггерных факторов АО, вызванных иАПФ/БАР, важен для улучшения диагностики, лечения и предупреждения развития этой потенциально жизнеугрожающей нежелательной реакции. Приём иАПФ является одной из наиболее частых причин развития изолированных АО, требующих неотложной помощи [4]. В нашем исследовании пациенты с АО на фоне приёма иАПФ/БАР составили около половины всех случаев госпитализаций по поводу изолированного АО. Согласно литературным данным, факторами риска иАПФ-индуцированных АО является возраст старше 65 лет и женский пол [5]. В данной работе медиана возраста больных с АО, вызванными иАПФ/БАР, составила 59 лет; распределение по полу показало некоторое преобладание мужчин — 60%, такие результаты могут

быть связаны с небольшим размером группы исследования. Сопоставимые данные представлены в недавно опубликованной работе А. Pfaue и соавт. [23], в которой проводился ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, госпитализированных с изолированными АО в отделение оториноларингологии. Доля пациентов с АО, вызванными лекарственными средствами, блокирующими РААС (иАПФ, БАР и ингибиторы ренина), составила 41% (84 из 203 пациентов), средний возраст 71 год (43–94 года), соотношение женщин и мужчин — 48 и 52% соответственно.

По нашим данным, наиболее частой причиной развития лекарственных АО были эналаприл и каптоприл, что связано, по-видимому, не с особенностями данных молекул, а с частотой их применения. В различных исследованиях соотношение причинно-значимых иАПФ/БАР отличалось в зависимости от региона и времени их проведения [1, 23, 24].

Локализация АО в области лица и полости рта, установленная в нашем исследовании, является характерной для данного вида АО. При изолированном АО язычка мягкого нёба, который отмечен в 2 случаях, необходимо проведение дифференциальной диагностики с отёком язычка вследствие храпа (учитывать наличие храпа, нарушения сна, апноэ) [23]. Жизнеугрожающая локализация АО, потребовавшая госпитализации в реанимационное отделение, установлена у 20% пациентов.

Случаев интубации и трахеостомии не было. Благоприятный исход во всех анализируемых случаях обусловлен, вероятно, своевременной отменой иАПФ/БАР или самостоятельным разрешением АО; также следует учитывать небольшой размер исследуемой группы. В исследовании А. Pfaue и соавт. [23] риск экстренной интубации и/или трахеостомии был в 9 раз выше у пациентов с АО, вызванными лекарственными средствами, блоки-

рующими РААС, в сравнении с пациентами с АО от других причин (отношение шансов 9,077; 95% доверительный интервал 1,072–76,859). Авторы указывают на крайнюю важность осведомлённости врачей, которые работают в отделениях неотложной помощи, о клинической картине и особенностях терапии данного вида АО [23].

В исследуемой группе пациентов с иАПФ/БАР-индуцированными АО отмечена достаточно высокая частота повторных эпизодов (60%), в том числе связанных с повторным применением иАПФ. Наличие рецидивирующих АО у пациентов, получающих иАПФ/БАР, может свидетельствовать о недостаточной информированности врачей о данной нежелательной реакции. Проблема недооценки врачами общей практики (терапевтами) возможности развития брадикининопосредованных АО при терапии иАПФ обсуждается в недавнем исследовании L. Mihaela и соавт. [24].

В исследуемых нами картах стационарного пациента были также указания на факты самолечения, что связано с возможностью безрецептурного отпуска таких лекарственных средств, как каптоприл, эналаприл и лизиноприл. При установлении диагноза АО, вызванного приёмом иАПФ/БАР, важно проинформировать пациента о возможности рецидива отёка, несмотря на отмену иАПФ/БАР, и необходимости обращения за неотложной помощью в таком случае, а также объяснить опасность самолечения. Кроме того, следует учитывать, что иАПФ/БАР могут выступать в роли триггерных факторов при НАО, приобретённых АО с дефицитом/нарушением функциональной активности С1-ингибитора и идиопатических АО. В исследовании Z. Balla и соавт. [25] из 149 больных с рецидивирующими АО на фоне приёма иАПФ у 2 пациентов и ещё 12 членов семей установлен диагноз НАО с дефицитом С1-ингибитора, в 3 случаях обнаружен приобретённый дефицит С1-ингибитора. НАО без дефицита С1-ингибитора являются редкой формой, которая по клинической картине может быть сходной с иАПФ-индуцированными АО, но при этом характерным является наличие семейного анамнеза АО. Для подтверждения диагноза в данном случае требуется генетическое исследование. В Республике Беларусь при наличии клинико-анамнестических данных в качестве скрининга НАО проводится определение С4 компонента комплемента, на республиканском уровне выполняются как иммунологические (измерение уровней С4, С1-ингибитора, С1q, определение функциональной активности С1-ингибитора), так и генетические исследования (секвенирование генов *SERPING1*, *FXII*, *ANGPT1*, *PLG* и др.) [26]. По данным проанализированных нами медицинских карт, случаев направления пациентов в республиканские центры для диагностики НАО

не было. Пациенты с рецидивами АО нуждаются в дальнейшем наблюдении и дообследовании на амбулаторном этапе при необходимости.

Мы не смогли оценить период от начала приёма иАПФ до возникновения АО из-за недостаточности сведений в медицинской документации. Согласно литературным данным, развитие АО возможно как в ранние сроки (первые недели), так и спустя несколько лет от начала терапии [3]. В ретроспективном когортном исследовании A. Vanerji и соавт. [1], включившем 134 945 пациентов, которые получали иАПФ, у 0,7% развился иАПФ-индуцированный АО в течение первых 5 лет приёма, из них лишь у 10% АО возник в первый месяц терапии. Возможность развития АО на фоне длительной терапии иАПФ/БАР затрудняет диагностику, а факторы, способствующие развитию АО, зачастую остаются неясными. Опубликованы исследования, в которых при АО, вызванных применением иАПФ/БАР, отмечено повышение уровня С-реактивного белка и высказано предположение о роли воспалительных стимулов в возникновении или поддержании АО у некоторых пациентов [23, 27].

В декабре 2019 г. в Китае началась эпидемия нового инфекционного заболевания, получившего название COVID-19, вызванного представителем семейства коронавирусов — SARS-CoV-2, которая приобрела мировой масштаб. Эндотелиальная дисфункция и повышенная проницаемость сосудов — характерные патологические признаки COVID-19 [28]. Эти явления могут приводить к увеличению экстравазации жидкости и повышению риска АО. Считается, что защитные эффекты иАПФ/БАР связаны с увеличением экспрессии АПФ2 и ингибированием избыточной активности РААС через уменьшение эффектов АТ II. Связывание SARS-CoV-2 с рецептором АПФ2 может приводить к подавлению поверхностной регуляции АПФ2, снижая его защитные эффекты и усугубляя неблагоприятные эффекты АТ II. Снижение экспрессии АПФ2 нарушает его роль в расщеплении ряда субстратов, включая метаболиты БК [18, 28].

В описанных случаях развития АО на фоне применения иАПФ и инфекции COVID-19 новая коронавирусная инфекция рассматривается как возможный триггерный фактор. Инфицирование SARS-CoV-2 может являться «вторым ударом», который приводит к развитию отёка у пациентов, получающих данную группу лекарственных средств. Тактика ведения заключалась в отмене иАПФ; кроме того, в 2 случаях применялись системные глюкокортикоиды и антигистаминные лекарственные средства [20, 21] и в 1 — транексамовая кислота [18]. Опубликован также случай крапивницы с АО как продромальный симптом инфекции COVID-19. Обсуждается роль гистамина и БК в развитии АО

в данном случае [29]. Течение инфекции COVID-19 характеризуется значительной вариабельностью. В анализируемых нами случаях сочетания иАПФ-индуцированного АО и COVID-19 в клинической картине преобладали симптомы АО. Возможно, признаки инфекции верхних дыхательных путей (ринит, боль в горле) маскировались симптомами отёка слизистой оболочки ротоглотки. В группе сравнения установлен случай сочетания изолированного АО губ и лица с бессимптомным течением COVID-19.

Ограничения исследования

Ограничениями данного исследования явились его ретроспективный характер и небольшая продолжительность анализируемого периода.

Заключение

иАПФ и БАР в связи с доказанной эффективностью в лечении многих сердечно-сосудистых заболеваний находят широкое применение в клинической практике. До настоящего времени АО, вызванный приёмом иАПФ/БАР, остаётся трудным для диагностики осложнением фармакотерапии с недостаточно изученными механизмами формирования и подходами к лечению. Пациенты с иАПФ-индуцированными АО могут нуждаться в госпитализации для мониторинга проходимости верхних дыхательных путей. Наиболее частой причиной лекарственных АО среди проанализированных случаев были эналаприл и каптоприл. У пациентов с АО на фоне приёма иАПФ выявлены случаи инфекции COVID-19 лёгкого течения с преобладанием в клинической картине симптомов АО с локализацией в области лица, языка, подъязычной области, мягкого нёба.

При развитии АО необходим целенаправленный сбор анамнеза относительно приёма иАПФ/БАР и симптомов COVID-19, а также обследование на инфекцию COVID-19 методом ПЦР.

Вопросы, требующие дополнительных исследований: влияние инфицирования SARS-CoV-2 на уровни БК и его метаболитов; триггерная роль инфекции COVID-19 в развитии АО у пациентов, получающих иАПФ/БАР; рекомендации по ведению пациентов с иАПФ-индуцированными АО и положительным результатом на COVID-19.

Дополнительная информация

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

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

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов

интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Вклад авторов. Т.М. Соболенко, О.В. Захарова — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала; Т.М. Соболенко, Н.Р. Прокошина — статистическая обработка данных, редактирование; Т.М. Соболенко, Н.Р. Прокошина, О.В. Захарова — написание текста. 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).

Authors' contribution. T.M. Sabalenka, V.V. Zakharava — research concept and design, collection and processing of material; T.M. Sabalenka, N.R. Prakoshyna — statistical data processing, editing; T.M. Sabalenka, N.R. Prakoshyna, V.V. Zakharava — text writing. 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.

ЛИТЕРАТУРА

- Banerji A., Blumenthal K.G., Lai K.H., Zhou L. Epidemiology of ACE inhibitor angioedema utilizing a large electronic health record // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017. Vol. 5, N 3. P. 744–749. doi: 10.1016/j.jaip.2017.02.018
- Montinaro V., Cicardi M. ACE inhibitor-mediated angioedema // *Int Immunopharmacol.* 2020. Vol. 78. P. 106081. doi: 10.1016/j.intimp.2019.106081
- Brown T., Gonzalez J., Monteleone C. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a review of the literature // *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017. Vol. 19, N 12. P. 1377–1382. doi: 10.1111/jch.13097
- Banerji A., Clark S., Blanda M., et al. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008. Vol. 100, N 4. P. 327–332. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60594-7
- Kostis W.J., Shetty M., Chowdhury Y.S., Kostis J.B. ACE inhibitor-induced angioedema: a review // *Curr Hypertens Rep.* 2018. Vol. 20, N 7. P. 55. doi: 10.1007/s11906-018-0859-x
- Соболенко Т.М., Выхристенко Л.Р. Ангионевротический отек при лечении ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента // *Медицинские новости.* 2014. № 6. С. 6–8.
- Kieu M.C., Bangiyev J.N., Thottam P.J., Levy P.D. Predictors of airway intervention in angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema // *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015. Vol. 153, N 4. P. 544–550. doi: 10.1177/0194599815588909
- Gill P., Betschel S.D. The Clinical evaluation of angioedema // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017. Vol. 37, N 3. P. 449–466. doi: 10.1016/j.iac.2017.04.007

9. Irons B.K., Kumar A. Valsartan-induced angioedema // *Ann Pharmacother.* 2003. Vol. 37, N 7-8. P. 1024–1027. doi: 10.1345/aph.1C520
10. Shino M., Takahashi K., Murata T., et al. Angiotensin II receptor blocker-induced angioedema in the oral floor and epiglottis // *Am J Otolaryngol.* 2011. Vol. 32, N 6. P. 624–626. doi: 10.1016/j.amjoto.2010.11.014
11. Stone C.Jr., Brown N.J. Angiotensin-converting enzyme inhibitor and other drug-associated angioedema // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017. Vol. 37, N 3. P. 483–495. doi: 10.1016/j.iac.2017.04.006
12. Knecht S.E., Dunn S.P., Macaulay T.E. Angioedema related to angiotensin inhibitors // *J Pharm Pract.* 2014. Vol. 27, N 5. P. 461–465. doi: 10.1177/0897190014546101
13. Long B.J., Koefman A., Gottlieb M. Evaluation and management of angioedema in the emergency department // *West J Emerg Med.* 2019. Vol. 20, N 4. P. 587–600. doi: 10.5811/westjem.2019.5.42650
14. Cicardi M., Aberer W., Banerji A., et al.; HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group // *Allergy.* 2014. Vol. 69, N 5. P. 602–616. doi: 10.1111/all.12380
15. Baş M., Greve J., Stelter K., et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema // *N Engl J Med.* 2015. Vol. 327, N 5. P. 418–425. doi: 10.1056/NEJMoa1312524
16. Straka B.T., Ramirez C.E., Byrd J.B., et al. Effect of bradykinin receptor antagonism on ACE inhibitor-associated angioedema // *J Allergy Clin Immunol.* 2017. Vol. 140, N 1. P. 242–428. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.051
17. Sinert R., Levy P., Bernstein J.A., et al.; CAMEO study group. Randomized trial of icatibant for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced upper airway angioedema // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017. Vol. 5, N 5. P. 1402–1409. doi: 10.1016/j.jaip.2017.03.003
18. Grewal E., Sutarjono B., Mohammed I. Angioedema, ACE inhibitor and COVID-19 // *BMJ Case Rep.* 2020. Vol. 13, N 9. P. e237888. doi: 10.1136/bcr-2020-237888
19. Chung M.K., Karnik S., Saef J., et al. SARS-CoV-2 and ACE2: the biology and clinical data settling the ARB and ACEI controversy // *EBioMedicine.* 2020. Vol. 58. P. 102907. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102907
20. Cohen A.J., DiFrancesco M.F., Solomon S.D., Vaduganathan M. Angioedema in COVID-19 // *Eur Heart J.* 2020. Vol. 41, N 34. P. 3283–3284. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa452
21. Kuzemczak M., Kavvouras C., Alkhalil M., Osten M. ACE inhibitor-related angioedema in a COVID-19 patient—a plausible contribution of the viral infection? [letter] // *Eur J Clin Pharmacol.* 2021. doi: 10.1007/s00228-020-03082-w
22. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions // *Clin Pharmacol Ther.* 1981. Vol. 30, N 2. P. 239–245. doi: 10.1038/clpt.1981.154
23. Pfaue A., Schuler P.J., Mayer B., et al. Clinical features of angioedema induced by renin-angiotensin-aldosterone system inhibition: a retrospective analysis of 84 patients // *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2019. Vol. 9, N 6. P. 453–459. doi: 10.1080/20009666.2019.1698259
24. Mihaela L.P., Florin A.V., Bocsan C., et al. Acquired angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors — experience of a hospital-based allergy center // *Exp Ther Med.* 2020. Vol. 20, N 1. P. 68–72. doi: 10.3892/etm.2020.8474
25. Balla Z., Zsilinszky Z., Pólai Z., et al. The importance of complement testing in acquired angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021. Vol. 9, N 2. P. 947–955. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.052
26. Гурьянова И.Е., Жаранкова Ю.С., Полякова Е.А., и др. Молекулярно-генетическая диагностика врожденного ангионевротического отека // *Весті Національної академії наук України. Серія медичних наук.* 2021. Т. 18, № 1. С. 25–35. doi: 10.29235/1814-6023-2021-18-1-25-35
27. Bas M., Hoffmann T.K., Bier H., Kojda G. Increased C-reactive protein in ACE-inhibitor-induced angioedema // *Br J Clin Pharmacol.* 2005. Vol. 59, N 2. P. 233–238. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02268.x
28. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options // *Cardiovasc Res.* 2020. Vol. 116, N 10. P. 1666–1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106
29. Hassan K. Urticaria and angioedema as a prodromal cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection // *BMJ Case Rep.* 2020. Vol. 13, N 7. P. e236981. doi: 10.1136/bcr-2020-236981

REFERENCES

1. Banerji A, Blumenthal K, Lai K, Zhou L. Epidemiology of ACE inhibitor angioedema utilizing a large electronic health record. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):744–749. doi: 10.1016/j.jaip.2017.02.018
2. Montinaro V, Cicardi M. ACE inhibitor-mediated angioedema. *Int Immunopharmacol.* 2020;78:106081. doi: 10.1016/j.intimp.2019.106081
3. Brown T, Gonzalez J, Monteleone C. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A review of the literature. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19(12):1377–1382. doi: 10.1111/jch.13097
4. Banerji A, Clark S, Blanda M, et al. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(4):327–332. doi: 10.1016/s1081-1206(10)60594-7
5. Kostis W, Shetty M, Chowdhury Y, Kostis J. ACE inhibitor-induced angioedema: a review. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(7):55. doi: 10.1007/s11906-018-0859-x
6. Sobolenko TM, Vykhristenko LR. Angioedema associated with treatment of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Meditsinskie novosti.* 2014;(6):6–8. (In Russ).
7. Kieu M, Bangiyev J, Thottam P, Levy P. Predictors of airway intervention in angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;153(4):544–550. doi: 10.1177/0194599815588909
8. Gill P, Betschel S. The clinical evaluation of angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(3):449–466. doi: 10.1016/j.iac.2017.04.007
9. Irons B, Kumar A. Valsartan-induced angioedema. *Ann Pharmacother.* 2003;37(7-8):1024–1027. doi: 10.1345/aph.1c520
10. Shino M, Takahashi K, Murata T, et al. Angiotensin II receptor blocker-induced angioedema in the oral floor and epiglottis. *Am J Otolaryngol.* 2011;32(6):624–626. doi: 10.1016/j.amjoto.2010.11.014

11. Stone C, Brown N. Angiotensin-converting enzyme inhibitor and other drug-associated angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(3):483–495. doi: 10.1016/j.iac.2017.04.006
12. Knecht S, Dunn S, Macaulay T. Angioedema related to angiotensin inhibitors. *J Pharm Pract*. 2014;27(5):461–465. doi: 10.1177/0897190014546101
13. Long BJ, Koefman A, Gottlieb M. Evaluation and management of angioedema in the emergency department. *West J Emerg Med*. 2019;20(4):587–600. doi: 10.5811/westjem.2019.5.42650
14. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al.; HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602–616. doi: 10.1111/all.12380
15. Baş M, Greve J, Stelter K, et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med*. 2015;372(5):418–425. doi: 10.1056/NEJMoa1312524
16. Straka BT, Ramirez CE, Byrd JB, et al. Effect of bradykinin receptor antagonism on ACE inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):242–248. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.051
17. Sinert R, Levy P, Bernstein JA, et al.; CAMEO study group. Randomized trial of icatibant for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced upper airway angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1402–1409. doi: 10.1016/j.jaip.2017.03.003
18. Grewal E, Sutarjono B, Mohammed I. Angioedema, ACE inhibitor and COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020;13(9):e237888. doi: 10.1136/bcr-2020-237888
19. Chung M, Karnik S, Saef J, et al. SARS-CoV-2 and ACE2: the biology and clinical data settling the ARB and ACEI controversy. *EBioMedicine*. 2020;58:102907. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102907
20. Cohen A, DiFrancesco M, Solomon S, Vaduganathan M. Angioedema in COVID-19. *Eur Heart J*. 2020;41(34):3283–3284. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa452
21. Kuzemczak M, Kavvouras C, Alkhalil M, Osten M. ACE inhibitor-related angioedema in a COVID-19 patient—a plausible contribution of the viral infection? [letter]. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021. doi: 10.1007/s00228-020-03082-w
22. Naranjo C, Busto U, Sellers E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–245. doi: 10.1038/clpt.1981.154
23. Pfaue A, Schuler PJ, Mayer B, et al. Clinical features of angioedema induced by renin-angiotensin-aldosterone system inhibition: a retrospective analysis of 84 patients. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2019;9(6):453–459. doi: 10.1080/20009666.2019.1698259
24. Mihaela LP, Florin AV, Bocsan C, et al. Acquired angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors — experience of a hospital-based allergy center. *Exp Ther Med*. 2020;20(1):68–72. doi: 10.3892/etm.2020.8474
25. Balla Z, Zsilinszky Z, Pólai Z, et al. The importance of complement testing in acquired angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(2):947–955. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.052
26. Guryanova IE, Zharankova YuS, Polyakova EA, et al. Molecular genetic diagnosis of hereditary angioedema. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*. 2021;18(1):25–35. (In Russ). doi: 10.29235/1814-6023-2021-18-1-25-35
27. Bas M, Hoffmann TK, Bier H, Kojda G. Increased C-reactive protein in ACE-inhibitor-induced angioedema. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(2):233–238. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02268.x
28. Guzik T, Mohiddin S, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1666–1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106
29. Hassan K. Urticaria and angioedema as a prodromal cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *BMJ Case Rep*. 2020;13(7):e236981. doi: 10.1136/bcr-2020-236981

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Соболенко Татьяна Михайловна, к.м.н., доцент;
адрес: Республика Беларусь, 210009, Витебск,
пр-т Фрунзе, д. 27;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8702-6486>;
eLibrary SPIN: 9309-5550; e-mail: t.sobolen@tut.by

Соавторы:

Захарова Ольга Вячеславовна;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6696-0704>;
eLibrary SPIN: 8993-3484; e-mail: zakharovkan@mail.ru

Прокошина Наталья Робертовна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3471-6977>;
eLibrary SPIN: 4022-5469; e-mail: drnatalipr@gmail.com

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Tatiana M. Sabalenka, MD, Cand. Sci. (Med.),
Associate Professor; address: 210009, Frunze av., 27,
Vitebsk, Republic of Belarus;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8702-6486>;
eLibrary SPIN: 9309-5550; e-mail: t.sobolen@tut.by

Co-authors:

Volha V. Zakharava, MD;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6696-0704>;
eLibrary SPIN: 8993-3484; e-mail: zakharovkan@mail.ru

Natallia R. Prakoshyna, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3471-6977>;
eLibrary SPIN: 4022-5469; e-mail: drnatalipr@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1436>

Возрастные аспекты реакций на лекарственные препараты

М.А. Грахова¹, О.А. Рычкова², А.В. Браун³, А.С. Сагитова², М.А. Нестерова⁴

¹ Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Российская Федерация

² Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация

³ ООО «ИНВИТРО-Урал», Тюмень, Российская Федерация

⁴ Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии, Тюмень, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

ОБОСНОВАНИЕ. Лекарственная гиперчувствительность представляет собой обусловленные иммунными или неиммунными механизмами нежелательные реакции на приём адекватных доз лекарственных препаратов. Практикующему врачу, не имеющему на сегодняшний день достоверного метода диагностики лекарственной гиперчувствительности, поможет избежать опасной ситуации только правильно собранный фармакологический анамнез с учётом всех характеристик пациента (пол, возраст, сопутствующая патология) и знание механизма действия лекарственных средств.

ЦЕЛЬ — выявить возрастные особенности реакций на лекарственные препараты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Исследование проводилось в период с 2017 по 2020 г. В исследование включены 200 амбулаторных карт пациентов с диагнозом «Патологическая реакция на лекарственное средство или медикаменты, неуточнённая». Данные фармако-аллергологического анамнеза указывались только на основании информации, полученной от пациента и, возможно, ранее выставленного в другом ЛПУ диагноза лекарственной гиперчувствительности. Все реакции на лекарственные препараты были распределены по дихотомическим переменным. Результаты исследований проанализированы методом непараметрической статистики (хи-квадрат Пирсона).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выделены 3 группы пациентов: 18–44 года ($n=49$); 45–60 лет ($n=60$); 61 год и старше ($n=91$). У пациентов 3-й группы вероятность появления зуда и не обусловленных гиперчувствительностью реакций на лекарственные препараты выше, чем у других, в 12 и 2,2 раза соответственно. Пациенты 1-й группы в 3 раза чаще подвержены развитию крапивницы, чем участники групп 2 и 3, а вероятность реакций на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента выше в 2,6 раза у пациентов 3-й группы. При сравнении клинических проявлений лекарственной гиперчувствительности на антибиотики пенициллинового и цефалоспоринового ряда достоверных различий между пациентами не выявлено. Наличие аллергии и соматической патологии трёх и более систем у пациентов наблюдаемых групп достоверно не повлияло на возможность возникновения реакций разной степени тяжести при приёме ≥ 3 препаратов одновременно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Возраст пациента не оказывает влияния на вероятность возникновения реакций на определённые группы препаратов (исключением стали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, что, скорей всего, обусловлено более высокой частотой назначения антигипертензивной терапии у пациентов данной возрастной группы). С возрастом и коморбидным фоном не связаны ни усугубление клинических проявлений, ни возникновение полипрагмазии. Выявленная корреляционная зависимость между возрастом и не угрожающими жизни клиническими проявлениями реакций на лекарственные препараты свидетельствует об отсутствии достоверного влияния возраста на возможность возникновения анафилактического шока или ангионевротического отёка.

Ключевые слова: реакции на лекарственные препараты; лекарственная аллергия; лекарственная гиперчувствительность; возраст

Для цитирования: Грахова М.А., Рычкова О.А., Браун А.В., Сагитова А.С., Нестерова М.А. Возрастные аспекты реакций на лекарственные препараты // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 3. С. 16–34. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1436>

Drug intolerance: age-related aspects

М.А. Grakhova¹, О.А. Rychkova², А.В. Braun³, А.С. Sagitova², М.А. Nesterova⁴

¹ Regional Clinical Hospital No 1, Tyumen, Russian Federation

² Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

³ INVITRO-Ural LLC, Tyumen, Russian Federation

⁴ Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Drug hypersensitivity is an adverse reaction caused by immune or non-immune mechanisms to the intake of adequate doses of drugs. To avoid a dangerous situation, correctly collected pharmacological history, taking into account all the characteristics of the patient (gender, age, concomitant pathology), and knowledge of the mechanism of action of drugs can help a practicing physician who does not currently have a reliable method for diagnosing drug hypersensitivity.

AIM: Identification of age-specific drug intolerance.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted from 2017 to 2020 and included 200 outpatient medical history forms of individuals diagnosed with an unspecified pathological reaction to a drug or medication. All drug reactions were based on patient's own statements and were allocated as dichotomous variables. The results were analyzed by non-parametric statistics (Pearson's chi-square).

RESULTS: Three groups of patients were identified: 18–44 years ($n=49$), 45–60 years ($n=60$), ≥ 61 ($n=91$). The odds of incomprehensible reactions were 2.2 times higher in patients in group 3 than in patients in the other groups. Group 3 patients were 12 times more likely to have an itchy reaction to medications than patients in the other groups. Group 1 patients were 3 times more likely to have urticaria than patients in groups 2 and 3. The odds of drug intolerance to angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors were 2.6 times higher in patients in group 3 than in patients in the other groups. When comparing clinical manifestations of drug intolerance to penicillin and cephalosporin antibiotics, no significant differences were found in all patients. The presence of allergies and somatic pathology of ≥ 3 systems did not significantly affect the possibility of reactions of varying severity to ≥ 3 drugs in these groups.

CONCLUSIONS: Patient's age has no effect on the possibility of reactions to certain groups of drugs. The exception was ACE inhibitors, which is most likely due to the higher frequency of prescribing antihypertensive therapy in patients in this age group. The aggravation of clinical manifestations and the occurrence of polypharmacy are not associated with age and comorbid background. Age and non-life-threatening clinical manifestations of drug intolerance were correlated, which indicates the absence of the reliable effect of age on the possibility of anaphylactic shock or angioedema.

Keywords: drug intolerance; drug allergy; drug hypersensitivity; age

For citation: Grakhova MA, Rychkova OA, Braun AV, Sagitova AS, Nesterova MA. Drug intolerance: age-related aspects. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(3):16–34. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1436>

Статья поступила 25.03.2021
Received: 25.03.2021

Принята к печати 08.09.2021
Accepted: 08.09.2021

Опубликована 20.09.2021
Published: 20.09.2021

Обоснование

Лекарственная гиперчувствительность остаётся актуальной проблемой практического здравоохранения в связи с опасностью развития тяжёлых аллергических реакций, требующих зачастую госпитализации или длительного лечения [1].

В клинической практике неблагоприятные реакции на медикаменты встречаются у 0,04–3,1% больных. Из всех обращений в отделение неотложной помощи 1 из 4000 человек попадает с жизнеугрожающим состоянием после приёма лекарственного средства [2].

Выделяют два типа неблагоприятных реакций на препараты: связанные (тип А — предсказуемые реакции) и не связанные (тип В — непредсказуемые реакции) с фармакологическим действием препарата [3–5]. Предсказуемые реакции более распространены и обусловлены дозой, фармакологическим эффектом и перекрёстными реакциями между введёнными одновременно препаратами.

Непредсказуемые реакции встречаются реже (20–25% пациентов) и обусловлены индивидуальными особенностями пациента. К этому типу реакций относятся неаллергическая врождённая гиперчувствительность (идиосинкразия) и лекарственная гиперчувствительность (аллергическая и неаллергическая).

Лекарственная гиперчувствительность — это нежелательные реакции на приём адекватных доз лекарственных препаратов, обусловленные иммунными (лекарственная аллергия) или неиммунными (неаллергическая лекарственная гиперчувствительность) механизмами [6, 7]. Учитывая отсутствие на сегодняшний день достоверного метода диагностики лекарственной гиперчувствительности [8–10], приходится признать, что только правильно собранный фармакологический анамнез с учётом всех характеристик пациента (пол, возраст, сопутствующая патология) и знание механизма действия лекарственных средств помогут практикующему врачу избежать опасной ситуации [11].

В настоящее время к факторам риска, способствующим развитию и усугублению течения лекарственной гиперчувствительности, относят генетическую предрасположенность, демографические факторы и коморбидные состояния. Среди демографических факторов риска, к которым относят женский пол, расу и пожилой возраст, только последний, по данным ряда авторов, является наиболее неблагоприятным и ассоциируется с тяжестью и распространённостью случаев лекарственной гиперчувствительности [12–15].

Цель — выявить возрастные особенности реакций на лекарственные препараты.

Материал и методы

Дизайн исследования

Выполнено обсервационное одноцентровое когортное неконтролируемое ретроспективное

исследование. Схема дизайна исследования представлена на рис. 1.

Критерии соответствия

Критерием включения пациентов в исследование было наличие реакций на одно и более лекарственных средство с выставленным диагнозом «Патологическая реакция на лекарственное средство или медикаменты, неуточнённая».

Условия проведения

На базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница № 1» (Тюмень) были отобраны и проанализированы 200 амбулаторных карт пациентов.

Продолжительность исследования

Продолжительность исследования составила 3 года (с 2017 по 2020 г.).



Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design diagram.

Описание медицинского вмешательства

Из 3650 первичных амбулаторных карт пациентов в исследование были включены и проанализированы амбулаторные карты 200 человек — 171 женщины и 29 мужчин с диагнозом по МКБ-10 T88.7 Патологическая реакция на лекарственное средство или медикаменты неутончённая.

Данные анамнеза 200 пациентов были внесены в таблицу со следующими столбцами: ФИО; возраст; пол; место проживания; название препарата, на который возникла реакция; клинические проявления лекарственной гиперчувствительности: крапивница, ангионевротический отёк, кашель, удушье, дерматит, анафилактический шок; другие проявления лекарственной гиперчувствительности: головокружение, шум в ушах, головная боль, тахикардия, ухудшение состояния, диспепсические расстройства; соматическая патология: ЛОР-органов, дыхательной (хроническая обструктивная болезнь лёгких), сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочеполовой, нервной, эндокринной систем; гельминтозы, гематологические, онкологические, аутоиммунные заболевания; аллергопатология: аллергический ринит, крапивница, ангионевротический отёк, бронхиальная астма (отдельно выделены сенсibilизация и эозинофилия). Все столбцы, кроме ФИО; возраст; место проживания; название препарата, на который возникла реакция; эозинофилия; гельминтоз, заполняли дихотомическими переменными (есть заболевание/реакция — 1; нет заболевания/нет реакции — 0).

Основной исход исследования

Выявлены особенности лекарственной гиперчувствительности у пациентов различных возрастных групп: молодого (18–44 года), среднего (45–60 лет), пожилого и старческого (61 год и старше) возраста.

Дополнительные исходы исследования

Выявлены наиболее часто встречающиеся группы препаратов, вызывающие неблагоприятные реакции и спектр этих реакций у пациентов различных возрастных групп: молодого (18–44 года), среднего (45–60 лет), пожилого и старческого (61 год и старше) возраста.

Анализ в подгруппах

Сформированы 3 возрастные, согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, группы пациентов: 18–44 года — молодой возраст ($n=49$); 45–60 лет — средний возраст ($n=60$); 61 год и старше — пожилой и старческий возраст ($n=91$). Возраст указан на момент обращения пациента.

Методы регистрации исходов

Все реакции на лекарственные препараты, наличие сопутствующей патологии были указаны со слов пациента и распределены по дихотомическим

переменным (есть заболевание/реакция — 1; нет заболевания/нет реакции — 0). Каждый эпизод реакции на один препарат, возникшей в течение последнего года с момента обращения пациента, брался за единицу и рассматривался как случай (всего было выделено 515 случаев). Распределение препаратов на группы производилось согласно клинико-фармакологической характеристике. Группы формировались при условии, если препарат указывался 3 раза и более (исключение составили препараты для наркоза кетамин и мидазолам), все остальные препараты были отнесены к группе «прочие». Нами было выделено 33 группы препаратов.

Распределение препаратов по группам и подгруппам представлено в табл. 1.

Этическая экспертиза

Заключение протокола комитета по этике при ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» № 100 от 11.06.2021: «На основании анализа представленной документации Комитет по этике при Тюменском государственном медицинском университете постановил, что, учитывая неинтервенционный характер исследования, данное исследование в проведении этической экспертизы не нуждается».

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: для обработки данных использовали программное обеспечение Microsoft Excel (Microsoft, США), STATISTICA 6.0 (StatSoft Russia, Россия). Результаты проведённых исследований анализировались нами с применением методов непараметрической статистики. Описательная статистика проведена методом оценки среднего арифметического (M) и среднеквадратического отклонения ($M \pm s$). Для оценки межгрупповых различий, учитывая категориальные данные, были использованы подсчёты с помощью четырёхпольных таблиц, строки в которых представляли значения фактора (возрастные диапазоны), а столбцы — значения исхода. В зависимости от наименьшего значения ожидаемого явления (из четырёх) был выбран метод анализа: если наименьшее значение ожидаемого явления было менее 5, для сравнения использовали точный критерий Фишера; если наименьшее значение ожидаемого явления находилось в интервале от 5 до 10, для сравнения использовали критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой на непрерывность Йейтса; если наименьшее значение ожидаемого явления было более 10, был выбран критерий хи-квадрат Пирсона. Для количественной оценки зависимости вероятности исхода от наличия фактора рассчитывали показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ДИ). Критический уровень достоверности нулевой

Таблица 1. Лекарственные препараты на которые были зафиксированы случаи неблагоприятных реакций
 Table 1. Drugs for which hypersensitivity have been reported

№	Группа препарата	Подгруппа	Название препарата	Число случаев реакции лекарственной непереносимости на данный препарат, <i>n</i> (%)	Число случаев реакции лекарственной непереносимости на данный препарат/группы, %	
1	Анальгетики ненаркотические		Ацетилсалициловая кислота + парацетамол (Цитрамон)	4 (0,78)	18,18	
			Метамизол натрия	13 (2,52)	59,09	
2	Анальгетики опиоидные		Парацетамол	5 (0,97)	22,73	
			Трамадол	1 (0,19)	25,00	
3	Антагонисты рецепторов ангиотензина 2		Фентанил	3 (0,58)	75,00	
			Валсартан	1 (0,19)	33,33	
4	Антибактериальные препараты	Ингибиторы АТ2	Лозартан	2 (0,39)	66,67	
			Ингибиторы АТ2	2 (0,39)	100,00	
		Аминогликозиды	Стрептомицин	2 (0,39)	100,00	
			Амфениколы	Хлорамфеникол	5 (0,97)	100,00
		Ансамбицины	Рифаксимин	1 (0,19)	100,00	
			Макролиды	Азитромицин	1 (0,19)	14,29
		Неуточнённый		Кларитромицин	3 (0,58)	42,86
				Эритромицин	3 (0,58)	42,86
		Нитрофураны		Неуточнённый	1 (0,19)	100,00
				Нифурантел	1 (0,19)	50,00
		Пенициллины		Фуразидин	1 (0,19)	50,00
				Амоксициллин	11 (2,13)	22,92
Ампициллин	2 (0,39)			4,17		
Амоксиклав	1 (0,19)			2,08		
Неуточнённые	34 (6,59)			70,83		
Доксициклин	4 (0,78)			66,67		
Тетрациклины		Тетрациклин	2 (0,39)	33,33		
		Левифлоксацин	2 (0,39)	2,02		
Фторхинолоны		Ципрофлоксацин	5 (0,97)	5,05		
		Цефазолин	2 (0,39)	10,00		
Цефалоспорины		Цефексим	2 (0,39)	10,00		
		Цефотаксим	4 (0,78)	20,00		
		Цефазидим	1 (0,19)	5,00		
		Цефтриаксон	6 (1,16)	30,00		
		Неуточнённый	5 (0,97)	25,00		

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

№	Группа препарата	Подгруппа	Название препарата	Число случаев реакции лекарственной непереносимости на данный препарат, <i>n</i> (%)	Число случаев реакции лекарственной непереносимости на данный препарат внутри подгруппы/группы, %
5	Антибактериальные сульфаниламидные препараты		Ко-тримоксазол	3 (0,58)	75,00
			Сульфаниламид	1 (0,19)	25,00
6	Антигипертензивные препараты	Центральные вазодилататоры	Моксонидин	3 (0,58)	75,00
		Периферические вазодилататоры	Резерпин	1 (0,19)	25,00
7	Антигистаминные		Дезлоратадин	1 (0,19)	6,25
			Дифенгидрамин	9 (1,74)	56,25
			Лоратадин	1 (0,19)	6,25
			Фенспирид	1 (0,19)	6,25
			Хлорпирамин	3 (0,58)	18,75
			Цетиризин	1 (0,19)	6,25
			АТ к белку S100, АТ к эндотелию NO-синтазе	1 (0,19)	14,29
8	Антиоксиданты		Этилметилгидроксипиридина сукцинат	6 (1,16)	85,71
			Перманганат калия	1 (0,19)	25,00
9	Антисептики		Стрепсилс (амилметакрезол + дихлорбензиловый спирт)	1 (0,19)	25,00
			Хлоргексидина биглюконат	1 (0,19)	25,00
			Этиловый спирт	1 (0,19)	25,00
10	Блокаторы Са-каналов		Лекарнидин	2 (0,39)	33,33
			Нифедипин	4 (0,78)	66,67
11	Бронхолитический препарат, ингибитор фосфодиэстераз		Аминофиллин	8 (1,55)	100,00
			Биспролол	2 (0,39)	66,67
12	Блокаторы β ₁ -адренорецепторов		Метопролол	1 (0,19)	33,33

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

№	Группа препарата	Подгруппа	Название препарата	Число случаев реакции лекарственной непереносимости на данный препарат, <i>n</i> (%)	Число случаев реакции лекарственной непереносимости на данный препарат внутри подгруппы/группы, %
13	Венотоник		Диосмин	1 (0,19)	33,33
			Троксерутин	1 (0,19)	33,33
			Тиамин + эсцин	1 (0,19)	33,33
14	Витамины гр. В		Витамины гр. В	41 (7,95)	100,00
15	ГКС		Дексаметазон	2 (0,39)	28,57
			Преднизолон	4 (0,78)	57,14
			Триамсинолон	1 (0,19)	14,29
16	иАПФ		Каптоприл	3 (0,58)	14,29
			Лизиноприл	3 (0,58)	14,29
			Периндоприл	6 (1,16)	28,57
			Эналаприл	8 (1,55)	38,10
			Неуточнённый	1 (0,19)	4,76
			Глюконат кальция	1 (0,19)	7,69
17	Макро- и микроэлементы		Хлорид кальция	5 (0,97)	38,46
			Кальций + витамин D	1 (0,19)	7,69
			Магния сульфат	4 (0,78)	30,77
			Мультивитамины	1 (0,19)	7,69
			Феррум Лек	1 (0,19)	7,69
			Лидокаин	30 (5,81)	49,18
18	Местные анестетики	Парааминогруппа	Новокаин	31 (6,01)	50,82
			Инозин	5 (0,97)	62,50
19	Метаболические препараты		Милдронат	3 (0,58)	37,50
			Баклофен	1 (0,19)	8,33
20	Миорелаксанты		Рокуроний	2 (0,39)	16,67
			Суксаметония хлорид	1 (0,19)	8,33
			Тизанидин	3 (0,58)	25,00
			Толперизон	5 (0,97)	41,67

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

№	Группа препарата	Подгруппа	Название препарата	Число случаев реакции лекарственной непереносимости на данный препарат, <i>n</i> (%)	Число случаев реакции лекарственной непереносимости на данный препарат внутри подгруппы/группы, %	
21	Миотропные спазмолитики		Дибазол	1 (0,19)	25,00	
			Дротаверин	1 (0,19)	25,00	
			Мебеверин	1 (0,19)	25,00	
			Папаверин	1 (0,19)	25,00	
22	Ноотропные препараты		Аминофенилмасляная кислота	1 (0,19)	80,00	
			Пирацетам	4 (0,78)	20,00	
			Декскетопрофен	1 (0,19)	50,00	
			Парацетамол + ибупрофен	1 (0,19)	50,00	
23	НПВС	Комб. НПВС	Бензидиамин гидрохлорид	1 (0,19)	100,00	
		Местные НПВС	Мелоксикам	7 (1,36)	46,67	
			Нимесулид	7 (1,36)	46,67	
		НПВС (преим. ЦОГ-2 селективный)	Эторикоксиб	1 (0,19)	6,67	
			Ацеклофенак	2 (0,39)	5,56	
		НПВС (ЦОГ-1, 2 неселективный)		Ацетилсалициловая кислота	13 (2,52)	36,11
				Диклофенак	10 (1,94)	27,78
				Ибупрофен	3 (0,58)	8,33
				Кетопрофен	3 (0,58)	8,33
				Кеторолак	3 (0,58)	8,34
Лорноксикам	1 (0,19)			2,78		
24	Плазмозамещающие препараты	Неуточнённый	Теноксикам	1 (0,19)	2,78	
		Неуточнённый	Неуточнённый	4 (0,78)	100,00	
			Реополиглюкин	3 (0,58)	100,00	

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

№	Группа препарата	Подгруппа	Название препарата	Число случаев реакции лекарственной непереносимости на данный препарат, n (%)	Число случаев реакции лекарственной непереносимости на данный препарат внутри подгруппы/группы, %
25	Препарат, стимулирующий процесс регенерации хрящевой ткани		Глюкозамин + хондроитин	1 (0,19)	33,33
			Хондроитин	2 (0,39)	66,67
26	Препараты для внутривенной анестезии		Пропофол	3 (0,58)	100,00
27			Препараты для неингаляционного наркоза	Кетамин	1 (0,19)
28	Йодконтрастные препараты		Рентгеноконтрастный диагностический препарат для внутрисосудистого и внутриволокнистого введения	23 (4,45)	100,00
29	Препараты с противовоспалительным действием, применяемые для лечения НЯК и болезни Крона		Сульфасалазин	3 (0,58)	100,00
30			Препараты, улучшающие микроциркуляцию	Бетагистин	1 (0,19)
	Пентоксифиллин	3 (0,58)		75,00	
	Ралтегравир	1 (0,19)		50,00	
31	Противовирусные средства	Средство для лечения ВИЧ	Этравирин	1 (0,19)	50,00
			АТ к гамма-интерферону человека, АТ к гистамину, АТ к CD4	1 (0,19)	16,67
	Противовирусные		Диоксотетрагидрокситетрагидронафталина	1 (0,19)	16,67

Таблица 1. Окончание
Table 1. Ending

№	Группа препарата	Подгруппа	Название препарата	Число случаев реакции лекарственной непереносимости на данный препарат, <i>n</i> (%)	Число случаев реакции лекарственной непереносимости на данный препарат внутри подгруппы/группы, %
31	Противовирусные средства	Противовирусные	Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты	1 (0,19)	16,67
		Противовирусные/индукторы интерферонов	Меллюмина акридонсукцат	1 (0,19)	16,67
		Противовирусные	Римантадин	1 (0,19)	16,67
32	Снотворный и седативный препарат для премедикации и вводного наркоза	Противовирусные/индукторы интерферонов	Тилорон	1 (0,19)	16,67
			Мидазолам	1 (0,19)	100,00
33	Средства животного происхождения		Апротинин	1 (0,19)	9,09
			Биоактивный концентрат из морской рыбы	1 (0,19)	9,09
			Депротейнизированный гемодериват крови телят	4 (0,78)	36,36
			Крем с ланолином	1 (0,19)	9,09
			Пептиды из головного мозга свиньи	3 (0,58)	27,27
34	Прочие		Столбнячный анатоксин	1 (0,19)	9,09
				43 (8,33)	8,33

Примечание. АТ — антитела; ГКС — глюкокортикостероиды; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2; НЯК — неспецифический язвенный колит; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

Note. AT — antibodies; ГКС — glucocorticoid steroids; иАПФ — angiotensin converting enzyme inhibitors; НПВС — non-steroidal anti-inflammatory drugs; ЦОГ-2 — cyclooxygenase-2; НЯК — nonspecific ulcerative colitis; ВИЧ — human immunodeficiency virus.

статистической гипотезы p (об отсутствии различий и влияний) принимался равным 0,05.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследовании были проанализированы 200 амбулаторных карт пациентов (171 женщина и 29 мужчин), средний возраст которых составил 55 ± 15 (от 18 до 85) лет.

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Основные результаты исследования

Клинические проявления неблагоприятных реакций на лекарственные препараты

Распределение клинических проявлений на лекарственные препараты в каждой возрастной группе

различалось незначительно. Реакции в виде ангионевротического отёка и дерматита входили в тройку наиболее распространённых реакций в каждой группе: в 1-й — 27,73 и 14,29%; во 2-й — 22,28 и 21,74%; в 3-й — 19,57 и 21,38% соответственно.

В 1-й группе наряду с ангионевротическим отёком встречались реакции в виде крапивницы (27,73%), во 2-й — в виде кашля и удушья (15,76%), в 3-й группе преобладали другие проявления реакций на лекарственные препараты (22,83%); табл. 3.

Сравнение клинических проявлений реакций на лекарственные средства у пациентов трёх возрастных групп продемонстрировало достоверные различия по ряду реакций (рис. 2).

Другие проявления неблагоприятных реакций на лекарственные средства (головокружение, шум в ушах, головная боль, тахикардия, ухудше-

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Table 2. Clinical and demographic characteristics of patients

Показатель	Все обследуемые	1-я группа 18–44 года $n=49$	2-я группа 45–60 лет $n=60$	3-я группа 61 год и старше $n=91$
Мужчины, n (%)	29 (14,5)	11 (22,45)	8 (13,33)	10 (10,99)
Женщины, n (%)	171 (85,5)	38 (77,55)	52 (86,67)	81 (89,01)
Соматическая патология, n (%)	183 (91,5)	40 (81,63)	56 (93,33)	87 (95,6)
Патология ССС, n (%)	100 (54,64)	4 (10)	32 (53,33)	64 (70,33)
Патология МПС, n (%)	67 (36,61)	12 (30)	22 (36,67)	33 (36,26)
Патология ЖКТ, n (%)	62 (33,88)	12 (30)	23 (38,33)	27 (29,67)
Эндокринная патология, n (%)	56 (30,60)	7 (17,5)	20 (33,33)	29 (31,87)
Патология гепатобилиарной системы, n (%)	43 (23,50)	8 (20)	11 (18,33)	24 (26,37)
Патология дыхательной системы (ХОБЛ, БОС), n (%)	31 (16,94)	3 (7,5)	8 (13,33)	20 (21,98)
Патология НС, n (%)	30 (16,39)	8 (20)	9 (15)	13 (14,29)
Гельминтозы, n (%)	30 (16,39)	10 (25)	7 (11,67)	12 (13,19)
ЛОР-патология, n (%)	20 (10,93)	9 (22,5)	6 (10)	7 (7,69)
Патология МВС, n (%)	17 (9,29)	4 (10)	5 (8,33)	8 (8,79)
Онкология, n (%)	11 (6,01)	1 (2,5)	2 (3,33)	8 (8,79)
Аутоиммунные заболевания, n (%)	10 (5,46)	2 (5)	3 (5)	5 (5,49)
Патология крови, n (%)	9 (4,92)	2 (5)	4 (6,67)	3 (3,3)
Аллергопатология, n (%)	38 (19)	9 (18,37)	13 (21,67)	16 (17,58)
Аллергический ринит, n (%)	19 (50)	5 (55,56)	7 (53,85)	7 (43,75)
Дерматит, n (%)	12 (31,58)	2 (22,22)	5 (38,46)	6 (37,5)
Крапивница, n (%)	6 (15,79)	1 (11,11)	1 (7,69)	4 (25)
Ангионевротический отёк, n (%)	6 (15,79)	1 (11,11)	3 (23,08)	2 (12,5)
Бронхиальная астма, n (%)	6 (15,79)	2 (22,22)	6 (46,15)	6 (37,5)

Примечание. ССС — сердечно-сосудистая система; МПС — мочеполовая система; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких; БОС — бронхообструктивный синдром; НС — нервная система; МВС — мочевыделительная система.

Note. ССС — cardiovascular system; МПС — urogenital system; ЖКТ — gastrointestinal tract; ХОБЛ — chronic obstructive pulmonary disease; БОС — broncho obstructive syndrome; НС — nervous system; МВС — Urinary System.

Таблица 3. Клинические проявления лекарственной гиперчувствительности

Table 3. Clinical manifestations of drug hypersensitivity

Клинические проявления лекарственной гиперчувствительности	Все обследуемые	1-я группа 18–44 года	2-я группа 45–60 лет	3-я группа 61 год и старше
Общее число случаев клинических проявлений, абс.	579	119	184	276
Ангioneвротический отёк, <i>n</i> (%)	128 (22,11)	33 (27,73)	41 (22,28)	54 (19,57)
Дерматит, <i>n</i> (%)	116 (20,03)	17 (14,29)	40 (21,74)	59 (21,38)
Другие проявления, <i>n</i> (%)	98 (16,93)	12 (10,08)	23 (12,50)	63 (22,83)**
Крапивница, <i>n</i> (%)	85 (14,68)	33 (27,73)*	25 (13,59)	27 (9,78)
Анафилактический шок, <i>n</i> (%)	69 (11,92)	16 (13,45)	24 (13,04)	29 (10,51)
Кашель и удушье, <i>n</i> (%)	61 (10,54)	7 (5,88)	29 (15,76)	25 (9,06)
Зуд, <i>n</i> (%)	12 (2,07)	0 (0)	1 (0,54)	11 (3,99)**
Ринит, <i>n</i> (%)	10 (1,73)	1 (0,84)	1 (0,54)	8 (2,90)

Примечание. $p < 0,05$ при сравнении данных: * 1-й и других групп исследования; ** 3-й и других групп исследования. В таблицу не внесены данные 17 пациентов (по двое из 1-й и 2-й групп; 13 из 3-й) с кашлем на фоне приёма ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Note. * $p < 0.05$ if data of the 1st group were compared with two other groups; ** $p < 0.05$ if data of the 3rd group were compared with two other groups. The table does not include patients (17 people: groups 1 and 2 — for 2 people; group 3 — 13 people) with cough while taking an ACE inhibitor.

ния состояния, диспепсические расстройства) у пациентов пожилого и старческого возраста были отмечены в 63 (22,83%) случаях, в остальных группах — в 35 случаях (10,08% в 1-й группе и 12,50% во 2-й). Различия показателей, оценённых с использованием критерия хи-квадрат Пирсона,

были статистически значимы ($p=0,001$). Вероятность развития других проявлений лекарственной гиперчувствительности у пациентов пожилого и старческого возраста отмечалась в 2,2 раза чаще, чем у пациентов более молодых возрастов (95% ДИ 1,382–3,395).

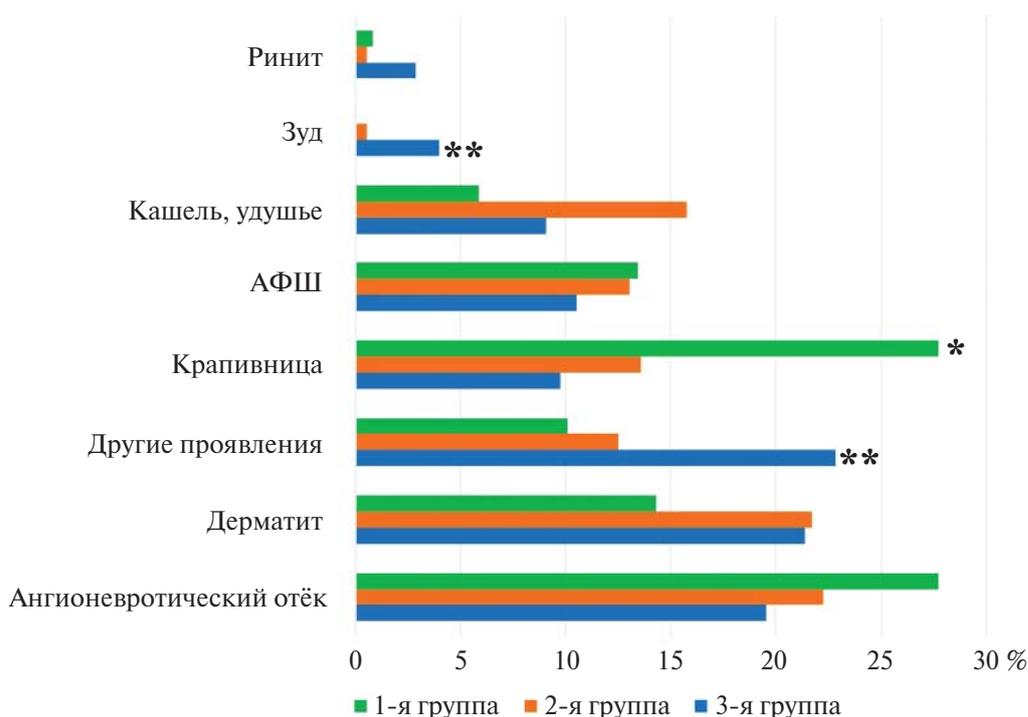


Рис. 2. Клинические проявления лекарственной гиперчувствительности у всех пациентов.

Примечание. $p < 0,05$ при сравнении данных: * 1-й и других групп исследования; ** 3-й и других групп исследования. В диаграмме не включена реакция в виде кашля на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Fig. 2. Clinical manifestations of drug intolerance in all patients.

Note: * $p < 0.05$ if data of the 1st group were compared with two other groups; ** $p < 0.05$ if data of the 3rd group were compared with two other groups; АФШ — anaphylactic shock. This diagram did not include a cough response to ACE inhibitors.

Реакции в виде зуда на лекарственные препараты у пациентов пожилого и старческого возраста были отмечены в 11 (3,99%) случаях, у пациентов других возрастов — в 1 случае (0,54% во 2-й группе). Различия показателей, оценённых с использованием критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса, были статистически значимы ($p=0,007$). Вероятность развития зуда на лекарственные препараты у пациентов пожилого и старческого возраста в 12 раз выше, чем у пациентов более молодых возрастов (95% ДИ 1,553–94,391).

Крапивница на лекарственные препараты у пациентов молодого возраста развилась в 33 (27,73%) случаях, у пациентов других возрастов — в 52 случаях (13,59% во 2-й группе и 9,78% в 3-й). Различия показателей, оценённых с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, были статистически значимы ($p < 0,001$). Вероятность развития крапивницы у пациентов молодого возраста в 3 раза выше, чем у пациентов более старшего возраста (95% ДИ 1,863–4,994).

Лекарственные препараты

Частота встречаемости неблагоприятных реакций на различные группы препаратов в трёх возрастных группах значимо не отличалась от данных всей выборки (рис. 3).

В 1-й группе было выявлено 105 случаев реакций на лекарственные препараты, во 2-й и 3-й группах — 153 и 257 случаев соответственно.

В трёх группах по частоте встречаемости реакций на лекарственные препараты первое место заняли антибиотики (1-я группа — 20%; 2-я группа —

19,61%; 3-я группа — 18,68%), второе и третье место — нестероидные противовоспалительные средства (1-я группа — 12,38%; 2-я группа — 12,42%; 3-я группа — 9,73%) и местные анестетики (1-я группа — 11,43%; 2-я группа — 14,38%; 3-я группа — 10,51%).

Витамины группы В заняли четвёртое место по частоте встречаемости во 2-й и 3-й группах (8,5 и 8,17%) и уступили место ненаркотическим анальгетикам (10,48%) в 1-й группе. Во 2-й и 3-й группах реакции на ненаркотические анальгетики встречались реже — у 1,96 и 3,5% пациентов соответственно.

Во 2-й группе пятое место по частоте встречаемости заняли миорелаксанты (5,23%), а в 3-й группе — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (5,84%), реакции на которые в 1-й и 3-й группах были реже — 0,95 и 2,61% соответственно.

Реакции на йодконтрастные препараты встречались примерно с одинаковой частотой во всех группах: в 1-й — 0,95%; во 2-й — 1,96%; в 3-й — 3,5% (табл. 4).

При сравнении частоты встречаемости реакций на различные группы препаратов у пациентов трёх возрастных групп были выявлены достоверные различия только в категории иАПФ у пациентов пожилого и старческого возраста. Неблагоприятные реакции на иАПФ у пациентов пожилого и старческого возраста были отмечены в 15 (6%) случаях, у пациентов других возрастов — в 6 (2,3%) случаях. Различия показателей, оценённых с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, были статистически



Рис. 3. Структура наиболее распространённых групп лекарственных средств, на которые возникали реакции лекарственной гиперчувствительности у всей выборки.

Примечание. НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Fig. 3. Structure of the most frequently encountered groups of drugs in the whole sample, which caused hypersensitivity reactions

Note. НПВС — non-steroidal anti-inflammatory drugs; иАПФ — angiotensin converting enzyme inhibitors.

Таблица 4. Группы препаратов, на которые чаще всего возникали реакции лекарственной гиперчувствительности в трёх возрастных группах**Table 4. Groups of drugs, which caused the most frequent drug hypersensitivity reactions in three age groups**

Клинико-фармакологическая группа препарата	Частота встречаемости реакций лекарственной непереносимости		
	1-я группа <i>n</i> =105	2-я группа <i>n</i> =153	3-я группа <i>n</i> =257
Антибактериальные препараты, <i>n</i> (%)	21 (20)	30 (19,61)	48 (18,68)
Аминогликозиды, <i>n</i>	0	1	1
Амфениколы, <i>n</i>	0	0	5
Анасмиды, <i>n</i>	1	0	0
Макролиды, <i>n</i>	2	3	2
Нитрофураны, <i>n</i>	2	0	0
Пенициллины, <i>n</i>	9	15	24
Тетрациклины, <i>n</i>	0	1	5
Фторхинолоны, <i>n</i>	1	2	4
Цефалоспорины, <i>n</i>	6	8	6
Неуточнённый, <i>n</i>	0	0	1
НПВС, <i>n</i> (%)	13 (12,38)	19 (12,42)	26 (10,12)
Комбинированные НПВС, <i>n</i>	1	0	0
Местные НПВС, <i>n</i>	0	0	1
НПВС (преимущественно ЦОГ-2/селективный), <i>n</i>	2	7	6
НПВС (ЦОГ-1, 2 неселективный), <i>n</i>	10	10	17
Неуточнённый, <i>n</i>	0	2	2
Местные анестетики, <i>n</i> (%)	12 (11,43)	22 (14,38)	27 (10,51)
Амиды, <i>n</i>	9	11	10
Парааминогруппа, <i>n</i>	3	11	17
Анальгетики ненаркотические, <i>n</i> (%)	11 (10,48)	3 (1,96)	8 (3,11)
Комбинированные с парацетамолом, <i>n</i> (% от группы)	7	0	0
Метамизол натрия, <i>n</i>	4	2	7
Парацетамол, <i>n</i>	0	1	1
Витамины группы В, <i>n</i> (%)	7 (6,67)	13 (8,5)	21 (8,17)
Миорелаксанты, <i>n</i> (%)	1 (0,95)	8 (5,23)	3 (1,17)
Баклофен, <i>n</i>	0	0	1
Рокуроний, <i>n</i>	0	2	0
Суксаметония хлорид, <i>n</i>	0	1	0
Тизанидин, <i>n</i>	0	2	1
Толперизон, <i>n</i>	1	3	1
иАПФ, <i>n</i> (%)	1 (0,95)	4 (2,61)	15 (5,84)
Каптоприл, <i>n</i>	0	1	2
Лизиноприл, <i>n</i>	0	0	3
Периндоприл, <i>n</i>	1	2	3
Эналаприл, <i>n</i>	1	0	7
Неуточнённый, <i>n</i>	0	1	0
Йодконтрастные препараты, <i>n</i> (%)	6 (5,72)	8 (5,23)	9 (3,5)
Прочие, <i>n</i> (%)	33 (31,42)	46 (30,06)	100 (38,9)

Примечание. НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ЦОГ — циклооксигеназа; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Note. НПВС — Non-steroidal anti-inflammatory drugs; ЦОГ — cyclooxygenase; иАПФ — angiotensin converting enzyme inhibitors.

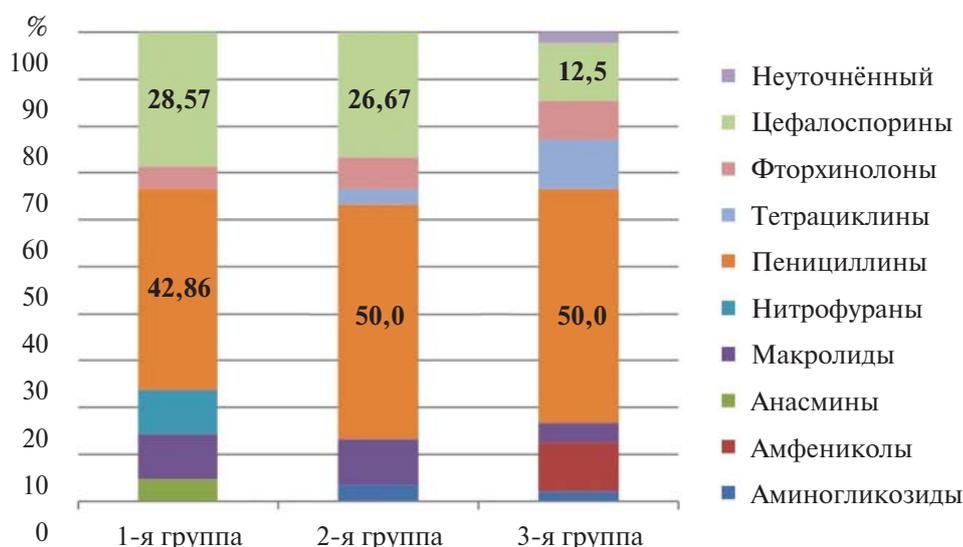


Рис. 4. Структура наиболее распространённых групп антибактериальных препаратов, на которые возникали реакции лекарственной гиперчувствительности у пациентов всех групп.

Fig. 4. Structure of clinical manifestations of drug intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors in all groups.

значимы ($p=0,044$). Вероятность развития реакций на иАПФ у пациентов пожилого и старческого возраста в 2,6 раза выше, чем у пациентов более молодого возраста (95% ДИ 0,998–6,847).

Антибактериальные препараты

Среди антибиотиков по частоте возникновения реакции лекарственной гиперчувствительности во всех возрастных группах лидирующие позиции заняли препараты пенициллинового ряда (в 1-й группе — 42,86%; во 2-й группе — 50%; в 3-й группе — 50% обследуемых) и цефалоспорины (в 1-й группе — 28,57%, во 2-й группе — 26,67%, в 3-й группе — 12,5% пациентов) (рис. 4; см. табл.4). Аналогичное распределение групп антибиотиков

отмечается у пациентов из общей выборки (пенициллины — 48,48%, цефалоспорины — 20,2%).

При сравнении клинических проявлений лекарственной гиперчувствительности на антибиотики пенициллинового и цефалоспоринового ряда у пациентов всех возрастных групп достоверных различий не выявлено.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Для всей выборки частота возникновения неблагоприятных реакций на иАПФ составила 4,07% (табл. 5), из них большая часть (5,84%) достоверно значимо была выявлена у пациентов 3-й возрастной группы.

Таблица 5. Группы препаратов на которые чаще всего возникали неблагоприятные реакции во всей выборке

Table 5. Groups of drugs for which drug hypersensitivity reactions occurred most frequently in the whole sample

Клинико-фармакологическая группа препарата	Частота встречаемости реакций лекарственной гиперчувствительности
Антибиотики, n (%)	99 (19,9)
Местные анестетики, n (%)	61 (11,82)
НПВС, n (%)	58(11,24)
Витамины группы В, n (%)	41 (7,95)
Йодконтрастные препараты, n (%)	23 (4,46)
Анальгетики ненаркотические, n (%)	22 (4,26)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	21 (4,07)
Антигистаминные, n (%)	16 (3,1)
Макро- и микроэлементы, n (%)	13 (2,52)
Миорелаксанты, n (%)	12 (2,33)
Средства животного происхождения, n (%)	11 (2,13)
Прочие, n (%)	139 (26,94)

Примечание. НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

Note. НПВС — Non-steroidal anti-inflammatory drugs.

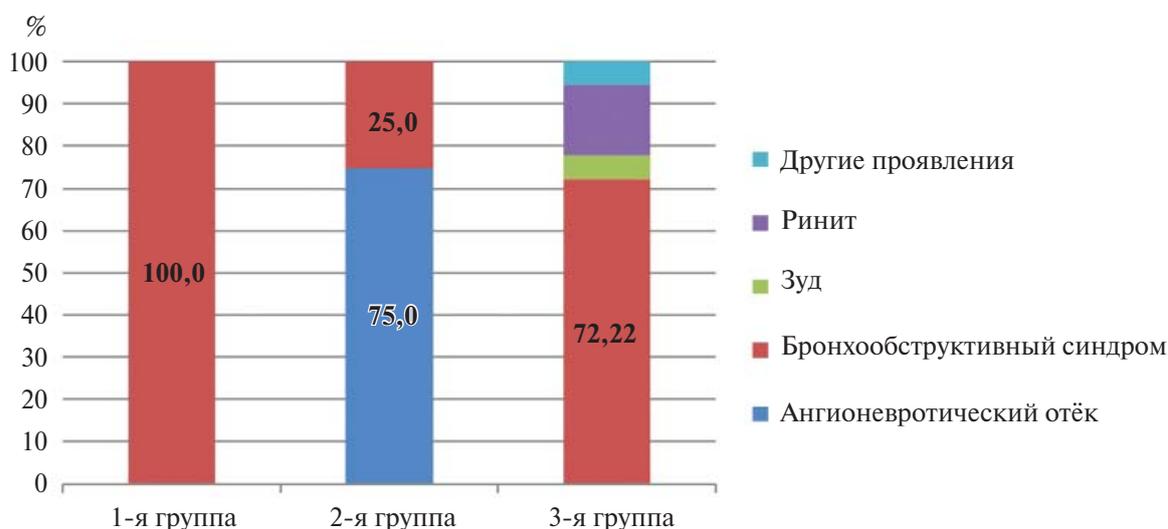


Рис. 5. Структура клинических проявлений неблагоприятных реакций на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в трёх возрастных группах.

Fig. 5. Structure of clinical manifestations of drug intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors in three age groups.

При сравнении клинических проявлений реакций на иАПФ у пациентов всех групп достоверных различий не выявлено (рис. 5): 68% всех реакций на эту группу препаратов было представлено кашлем (побочное действие иАПФ). Ангинеуротический отёк встречался у 3 пациентов 2-й группы (75%). Таких реакций, как крапивница, дерматит, анафилактический шок, не зафиксировано.

Соматическая патология и аллергия

Наличие соматической патологии трёх и более систем в совокупности с возрастом не показали достоверно значимой возможности увеличивать количество препаратов, на которые могут возникнуть реакции лекарственной гиперчувствительности; также этот критерий не усугублял клинические проявления лекарственной непереносимости: пациенты с анафилактическим шоком на лекарственное средство встречались как с соматической патологией трёх и более систем, так и при менее значимом коморбидном фоне. Наличие аллергопатологии как отдельно, так и в совокупности с соматической патологией трёх и более систем, как у пациентов более старшего, так и пациентов более младшего возраста также не показало клинически значимого усиления выраженности и количества реакций лекарственной непереносимости.

Дополнительные результаты исследования

Клинические проявления неблагоприятных реакций на лекарственные препараты

Клинические проявления реакций на лекарственные препараты во всех трёх группах чаще определялись в виде ангионеуротического отёка (22,11%) и дерматита (20,03%). Остальные реакции встречались реже: другие проявления реакций на ле-

карственные препараты — 16,93%, крапивница — 14,68%, кашель и удушье — 10,54%, анафилактический шок — 11,92%, зуд — 2,07%, ринит — 1,73% (рис. 6; см. табл. 3).

Лекарственные препараты

Всего было выявлено 515 препаратов, на которые возникали неблагоприятные реакции. Далее мы распределили их согласно клинико-фармакологической классификации на 33 группы. Из них нами были отобраны 11 групп (по убыванию частоты встречаемости): антибиотики (19,19%), местные анестетики (11,82%), нестероидные противовоспалительные средства (11,24%), витамины группы В (7,95%), препараты йода (4,46%), иАПФ (4,07%), антигистаминные (3,1%), макро- и микроэлементы (2,52%), миорелаксанты (2,33%), средства животного происхождения (2,13%). К прочим (26,94%) мы отнесли препараты, частота встречаемости реакций на которые была менее 2% (см. табл. 5; рис. 3).

Антибактериальные препараты

Из клинических проявлений лекарственной гиперчувствительности на антибактериальные препараты в общей выборке чаще всего встречались реакции в виде дерматита (31,4%) и ангионеуротического отёка (23,14%), проявления в виде ринита не зафиксированы.

Из наиболее распространённых реакций гиперчувствительности на пенициллины в общей выборке были выявлены дерматит (36,21%), ангионеуротический отёк (20,69%) и крапивница (20,69%). Реакции гиперчувствительности на цефалоспорины отличались и проявлялись анафилактическим шоком (40%), ангионеуротическим отёком (28%) и крапивницей (12%).

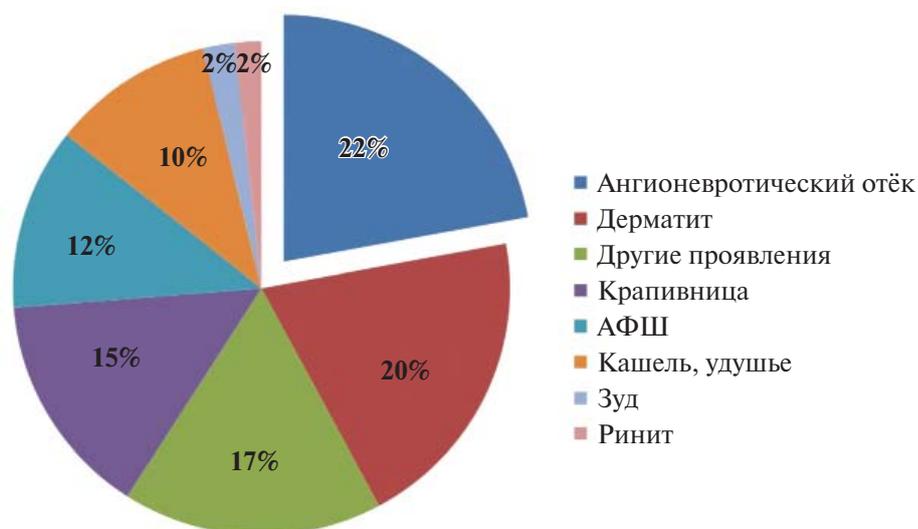


Рис. 6. Общая структура клинических проявлений реакций на лекарственные препараты.

Примечание. АФШ — анафилактический шок. В диаграмму не включена реакция в виде кашля на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Fig. 6. The overall structure of clinical manifestations of drug reactions;

Note. АФШ — anaphylactic shock. This diagram does not include cough on angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений не было.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Возраст пациента не оказывает влияния на возможность возникновения реакций на определённые группы препаратов (исключением стали иАПФ, что, скорее всего, обусловлено более высокой частотой назначения антигипертензивной терапии у пациентов данной возрастной группы). С возрастом и коморбидным фоном не связано усугубление клинических проявлений и возникновение полипрагмазии. Корреляционная зависимость между возрастом и не угрожающими жизни клиническими проявлениями лекарственной гиперчувствительности свидетельствует об отсутствии достоверного влияния возраста на возможность развития анафилактического шока или ангионевротического отёка.

Высокий процент выявленных реакций на местные анестетики связан в большей степени с вазовагальными реакциями (33,87% человек отмечали реакции в виде обморока или предобморочного состояния), нежели с реакциями гиперчувствительности.

Большая часть реакций, в виде анафилактического шока не была подтверждена документально, и пациент мог неправильно интерпретировать возникшее состояние, что могло отразиться на результатах.

Ограничения исследования

Данные фармако-аллергологического анамнеза указывались только на основании информации, полученной от пациента и, возможно, ранее выставленного в другом ЛПУ диагноза лекарственной гиперчувствительности. При планировании и проведении исследования размер выборки для достижения требуемой статистической мощности результатов не рассчитывался. В связи с этим полученная в ходе исследования выборка участников не может считаться в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию (выводов) на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.

Заключение

Влияние возраста как фактора риска развития лекарственной гиперчувствительности изучено недостаточно хорошо. По нашим данным, у всех пациентов независимо от возраста неблагоприятные реакции встречались примерно с одинаковой частотой на антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, местные анестетики, витамины группы В, ненаркотические анальгетики, что свидетельствует об отсутствии влияния возраста на риск возникновения реакций на определённые группы препаратов. Выявленные достоверные различия по иАПФ связаны с высокой частотой и длительностью их назначения у людей пожилого и старческого возраста. Пожилые пациенты имеют также некоторые особенности клинических проявлений неблагоприятных реакций на лекарственные

средства, что может быть связано с наличием сочетанных коморбидных состояний и особенностями их терапевтической коррекции. Такие пациенты требуют более пристального внимания со стороны врачей первичного звена при назначении терапии с целью исключения возможных перекрёстных эффектов ряда препаратов.

Дополнительная информация

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

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

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

Competing interests. The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Вклад авторов. О.А. Рычкова — концепция и дизайн исследования; А.В. Браун, М.А. Нестерова — сбор и обработка материалов; М.А. Грахова, А.С. Сагитова — сбор материалов, анализ полученных данных, написание текста. 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).

Authors' contribution. O.A. Rychkova — concept and design of the study; A.V. Brown, M.A. Nesterova — collection and processing of materials; M.A. Grakhova, A.S. Sagitova — collection of materials, analysis of obtained data and drafting. 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология и иммунология: Национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 634 с.
2. Montanez M.I., Mayorga C., Bogas G., et al. Epidemiology, mechanisms, and diagnosis of drug-induced anaphylaxis // *Front Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 614. doi: 10.3389/fimmu.2017.00614
3. Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009. Vol. 29, N 3. P. 405–418. doi: 10.1016/j.iac.2009.04.005
4. Rawlins M.D., Thompson J.W. Mechanisms of adverse drug reactions. In: *Textbook of adverse drug reactions.* Davies D.M., editor. Oxford: Oxford University Press; 1991. P. 18–45.

5. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей / под ред. Р.М. Хаитова. Москва: Фармарус Принт Медиа, 2012. 126 с.
6. Булгакова В.А., Елисеева Т.И., Балаболкин И.И., Смирнов И.Е. Особенности развития, диагностика, лечение и профилактика аллергических реакций на лекарства // *Российский педиатрический журнал.* 2019. Т. 22, № 1. С. 42–50. doi: 10.18821/1560-9561-2019-22-1-42-50
7. Khan D.A., Solensky R. Drug allergy // *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 125, N 2, Suppl 2. P. 126–137. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.028
8. Мясникова Т.Н., Романова Т.С., Хлудова Л.Г., Латышева Т.В. Диагностика лекарственной аллергии: современный взгляд на проблему // *ПМЖ.* 2018. № 8. С. 28–32.
9. Koransky R., Ferastraoaru D., Jerschow E. Single nonsteroidal anti-inflammatory drug induced serum sickness-like reaction to naproxen in a patient able to tolerate both aspirin and ibuprofen // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016. Vol. 4, N 1. P. 160–161. doi: 10.1016/j.jaip.2015.07.019
10. Torres M.J., Adkinson N.F., Caubet J.C., et al. Controversies in drug allergy: beta-lactam hypersensitivity testing // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019. Vol. 7, N 1. P. 40–45. doi: 10.1016/j.jaip.2018.07.051
11. Castellazzi M.L., Esposito S., Claut L.E., et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DR ESS) syndrome in two young children: the importance of an early diagnosis // *Ital J Pediatr.* 2018. Vol. 44, N 1. P. 93. doi: 10.1186/s13052-018-0535-4
12. Clark S., Wei W., Rudders S.A., Camargo C.A. Risk factors for severe anaphylaxis in patients receiving anaphylaxis treatment in US emergency departments and hospitals // *J Allergy Clin Immunol.* 2014. Vol. 134, N 5. P. 1125–1130. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.018
13. Brown S.G., Stone S.F., Fatovich D.M., et al. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity // *J Allergy Clin Immunol.* 2013. Vol. 132, N 5. P. 1141–1149. doi: 10.1016/j.jaci.2013.06.015
14. Cavkaytar O., Karaatmaca B., Cetinkaya P.G., et al. Characteristics of drug-induced anaphylaxis in children and adolescents // *Allergy Asthma Proceedings.* 2017. Vol. 38, N 5. P. 56–63. doi: 10.2500/aap.2017.38.4064
15. Oussalah A., Mayorga C., Blanca M., et al. Task force 'Genetic predictors of drug hypersensitivity' of the European Network on Drug Allergy (ENDA) of EAAC I. Genetic variants associated with drugs-induced immediate hypersensitivity reactions: a PRISMA-compliant systematic review // *Allergy.* 2016. Vol. 71, N 4. P. 443–462. doi: 10.1111/all.12821

REFERENCES

1. Khaitov RM, Ilyina NI, editors. *Allergology and immunology: national guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 634 p. (In Russ).
2. Montanez MI, Mayorga C, Bogas G, et al. Epidemiology, mechanisms, and diagnosis of drug-induced anaphylaxis. *Front Immunol.* 2017;(8):614. doi: 10.3389/fimmu.2017.00614
3. Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29(3):405–418. doi: 10.1016/j.iac.2009.04.005
4. Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. In: *Textbook of adverse drug reactions.* Davies D.M., editor. Oxford: Oxford University Press; 1991.

5. Khaitov RM, editor. Drug allergy: guidelines for physicians. Moscow: Farmarus Print Media; 2012. 126 p. (In Russ).
6. Bulgakova VA, Eliseeva TI, Balabolkin II, Smirnov IE Mechanisms of development, opportunities for diagnostics, treatment, and prevention of allergic responses to drugs (review). *Russian Pediatric Journal*. 2019;22(1):42–50. (In Russ). doi: 10.18821/1560-9561-2018-22-1-42-50
7. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):126–137. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.028
8. Myasnikova TN, Romanova TS, Khludova LG, Latysheva TV. Diagnosis of drug allergy: a current view of the problem. *RMJ*. 2018;(8):28–32. (In Russ).
9. Koransky R, Ferastraoaru D, Jerschow E. Single nonsteroidal anti-inflammatory drug induced serum sickness-like reaction to naproxen in a patient able to tolerate both aspirin and ibuprofen. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):160–161. doi: 10.1016/j.jaip.2015.07.019
10. Torres MJ, Adkinson NF, Caubet JC, et al. Controversies in drug allergy: beta-lactam hypersensitivity testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):40–45. doi: 10.1016/j.jaip.2018.07.051
11. Castellazzi ML, Esposito S, Claut LE, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in two young children: the importance of an early diagnosis. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):93. doi: 10.1186/s13052-018-0535-4
12. Clark S, Wei W, Rudders SA, Camargo CA. Risk factors for severe anaphylaxis in patients receiving anaphylaxis treatment in US emergency departments and hospitals. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1125–1130. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.018
13. Brown SG, Stone SF, Fatovich DM, et al. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1141–1149. doi: 10.1016/j.jaci.2013.06.015
14. Cavkaytar O, Karaatmaca B, Cetinkaya PG, et al. Characteristics of drug-induced anaphylaxis in children and adolescents. *Allergy Asthma Proceedings*. 2017;38(5):56–63. doi: 10.2500/aap.2017.38.4064
15. Oussalah A, Mayorga C, Blanca M, et al. Task force “Genetic predictors of drug hypersensitivity” of the European Network on Drug Allergy (ENDA) of EAAC I. Genetic variants associated with drugs-induced immediate hypersensitivity reactions: a PRISMA-compliant systematic review. *Allergy*. 2016;71(4):443–462. doi: 10.1111/all.12821

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Грахова Мария Андреевна;

адрес: Россия, 625023, Тюмень, ул. Котовского, д. 55;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1657-0695>;

eLibrary SPIN: 3567-8379;

e-mail: mari.grahova@yandex.ru

Соавторы:

Рычкова Ольга Александровна, д.м.н., профессор;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2566-5370>;

eLibrary SPIN: 1382-1555; e-mail: richkovaoa@mail.ru

Сагитова Альмира Самигулловна, к.м.н.;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6741-8458>;

eLibrary SPIN: 8210-5726; e-mail: ya.al.sagitowa@yandex.ru

Браун Анастасия Викторовна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5909-2048>;

eLibrary SPIN: 8332-6947;

e-mail: badulina_anastasiya@mail.ru

Нестерова Мария Александровна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0668-6213>;

eLibrary SPIN: 2103-4460;

e-mail: maria.nesterova72@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Maria A. Grakhova, MD;

address: 55 Kotovskogo, 625023 Tyumen, Russia;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1657-0695>;

eLibrary SPIN: 3567-8379;

e-mail: mari.grahova@yandex.ru

Co-authors:

Olga A. Rychkova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2566-5370>;

eLibrary SPIN: 1382-1555; e-mail: richkovaoa@mail.ru

Almira S. Sagitova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6741-8458>;

eLibrary SPIN: 8210-5726; e-mail: ya.al.sagitowa@yandex.ru

Anastasia V. Braun, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5909-2048>;

eLibrary SPIN: 8332-6947;

e-mail: badulina_anastasiya@mail.ru

Maria A. Nesterova, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0668-6213>;

eLibrary SPIN: 2103-4460;

e-mail: maria.nesterova72@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1444>

Некоторые особенности общегематологических показателей и продукции цитокинов, регулирующих воспаление, при аллергическом рините

Н.С. Ираклионова¹, Э.Б. Белан²

¹ Волгоградская областная клиническая больница № 1, Волгоград, Российская Федерация

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

ОБОСНОВАНИЕ. Аллергический ринит является распространённым IgE-опосредованным заболеванием. В процессе регуляции синтеза IgE могут принимать участие различные механизмы, и немаловажную роль играют цитокины, продуцируемые иммунокомпетентными клетками. Изучение особенностей иммунологической реактивности при сезонном аллергическом рините представляет интерес как с точки зрения получения новых данных о патогенезе заболевания, так и оптимизации лечения больных.

ЦЕЛЬ — изучить особенности цитокинового статуса и общегематологических показателей у пациентов с сезонным аллергическим ринитом вне сезона обострения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В исследование включены 43 взрослых пациента с сезонным аллергическим ринитом (стадия ремиссии); 47 здоровых пациентов составили группу сравнения. В исследование не включались пациенты с наличием круглогодичных симптомов, сенсibilизацией к круглогодичным аллергенам, а также лица, получающие иммунотерапию, имеющие тяжёлую соматическую патологию. Объём лабораторного обследования включал общий анализ крови и определение сывороточной концентрации IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, MCP-1, общего IgE, эозинофильного катионного протеина.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Стадия ремиссии у пациентов с сезонным аллергическим ринитом характеризуется более высокими сывороточными концентрациями общего IgE и IL-8 по сравнению с группой здоровых лиц. Нормальный сывороточный уровень общего IgE у пациентов с сезонным аллергическим ринитом в стадии ремиссии ассоциируется с активацией моноцитарно-макрофагального звена (увеличение сывороточного уровня MCP-1, IL-6, IL-8, абсолютного и относительного количества моноцитов). Напротив, повышенная сывороточная концентрация общего IgE ассоциируется с преимущественными признаками Th2-фенотипа иммунного ответа (увеличение сывороточного уровня IL-4, IL-5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Иммунологическая реактивность пациентов с естественной ремиссией сезонного аллергического ринита имеет черты Th2-фенотипа при повышенном сывороточном уровне IgE и признаки активации моноцитарно-макрофагальной системы — при нормальном.

Ключевые слова: аллергический ринит; цитокины; воспаление

Для цитирования: Ираклионова Н.С., Белан Э.Б. Некоторые особенности общегематологических показателей и продукции цитокинов, регулирующих воспаление, при аллергическом рините // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 3. С. 35–43. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1444>

Some features of hematological parameters and production of cytokines regulating inflammation in allergic rhinitis

N.S. Iraklionova¹, E.B. Belan²

¹ Volgograd Regional Clinical Hospital № 1, Volgograd, Russian Federation

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Allergic rhinitis is a common IgE-mediated disease. Multiple mechanisms are involved in the regulation of IgE synthesis, and cytokines produced by immune cells play an important role in this process. In addition, the study of the features of immunological reactivity in seasonal allergic rhinitis is of interest both for getting new data about the pathogenesis of the disease and optimization of the treatment.

AIMS: This study aimed to determine the cytokine status and hematological parameters in patients with seasonal allergic rhinitis outside the exacerbation period.

MATERIALS AND METHODS: This study included 43 adult patients with seasonal allergic rhinitis (remission stage) and compared them with 47 healthy individuals. Patients with perennial symptoms and/or sensitization to perennial allergens were excluded. Complete blood cell count and serum interleukin (IL)-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), total immunoglobulin (Ig) E, and eosinophil cationic protein levels were measured.

RESULTS: The remission stage in patients with seasonal allergic rhinitis is characterized by higher serum levels of total IgE and IL-8 compared with the healthy group. The normal serum total IgE level of patients with seasonal allergic rhinitis in remission is associated with activation of the monocyte–macrophage link (increased serum levels of MCP-1, IL-6, IL-8, and absolute and relative numbers of monocytes). Increased serum total IgE level is associated with the predominant signs of the Th2 phenotype of the immune response (increased serum levels of IL-4 and IL-5).

CONCLUSIONS: The immune reactivity of patients with natural remission of seasonal allergic rhinitis is characterized by Th2 phenotype features if the serum level of IgE is increased and features of activation of monocyte–macrophage system if the level of IgE is normal.

Keywords: allergic rhinitis; cytokines; inflammation

For citation: Iraklionova NS, Belan EB. Some features of hematological parameters and production of cytokines regulating inflammation in allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(3):35–43. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1444>

Статья поступила 11.04.2021
Received: 11.04.2021

Принята к печати 02.09.2021
Accepted: 02.09.2021

Опубликована 15.09.2021
Published: 15.09.2021

Обоснование

Аллергический ринит (АР) является заболеванием, опосредованным реакцией гиперчувствительности немедленного типа. Вместе с тем множественность клеток-участников процесса и регуляторных цитокинов способствуют формированию индивидуальных особенностей заболевания. Более того, К. König с соавт. [1] показано, что обострение сезонного и круглогодичного ринита связано с различным синтезом регуляторных цитокинов.

Аллергическое воспаление представляет собой сложную систему взаимодействия между эффекторными клетками, их медиаторами, цитокинами и структурными компонентами дыхательных путей [2]. При выполнении настоящей работы мы исходили из предположения существования возможных исходных различий в показателях вне периода специфической активации иммунной системы (до начала периода палинации значимых растений, период естественной ремиссии сезонного АР).

Несмотря на то, что АР является заболеванием, обусловленным реакцией гиперчувствительности 1-го типа, у значительной части пациентов сывороточный уровень общего IgE остаётся в пределах физиологических значений. В этой связи в сравнительном аспекте нами были изучены особенности общегематологической картины и цитокинового статуса пациентов с сезонным АР (САР), имеющих различный уровень концентрации общего сывороточного IgE. Исследование интересно как с точки зрения патофизиологии АР, так и с позиций оптимизации ведения больных с коморбидной патологией, определения прогноза аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) и других аспектов. В частности, имеются данные о достоверных различиях некоторых показателей в начале АСИТ и в динами-

ке, ассоциируемых с различным эффектом лечения впоследствии [3].

Цель — изучение особенностей цитокинового статуса и общегематологических показателей у пациентов с САР вне сезона обострения.

Материал и методы

Дизайн исследования

Обсервационное одномоментное исследование в параллельных группах.

Критерии соответствия

В исследование включали пациентов с САР в стадии ремиссии. Диагноз устанавливали в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению аллергического ринита (2018) [4].

Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 40 лет; наличие подтверждённого диагноза «аллергический ринит» в стадии ремиссии (вне сезона пыления); письменное согласие пациентов на исследование.

Критерии невключения: наличие круглогодичных симптомов ринита и/или сенсibilизации, в том числе латентной, к бытовым, грибковым, эпидермальным аллергенам; получение пациентами АСИТ; тяжёлые соматические заболевания в анамнезе (тяжёлые сердечно-сосудистые заболевания, почечная и/или печёночная недостаточность, онкологические заболевания); паразитарные инвазии, грибковые инфекции; аутоиммунные заболевания; хронические воспалительные заболевания; данные о пищевой или лекарственной непереносимости в анамнезе; менее 30 дней после острых воспалительных заболеваний; пациенты из незащищённых групп (инвалиды, больные с когнитивными наруше-

ниями, лица, находящиеся в специализированных лечебных учреждениях); отказ пациента от участия в исследовании.

В группу сравнения включали здоровых индивидуумов в возрасте от 18 до 40 лет.

Критерии включения: отсутствие жалоб на момент обращения; отсутствие заболеваний в течение 3 мес и более; отсутствие приёма иммуностимулирующих препаратов; отсутствие вакцинации в течение 6 мес и более.

Критерии не включения: паразитарные инвазии, грибковые инфекции; аутоиммунные заболевания; хронические воспалительные заболевания; аллергические заболевания и данные о пищевой или лекарственной непереносимости в анамнезе.

Условия проведения

В основу работы положены клинические и лабораторные исследования, выполненные на базах государственного учреждения здравоохранения «Клинико-диагностическая поликлиника № 2» (Волгоград) и клинико-диагностической лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Волгоградская областная клиническая больница № 1» (Волгоград).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период 2017–2019 гг., при этом пациенты проходили обследование только с ноября по февраль (в каждый из представленных годов).

Описание медицинского вмешательства

У всех пациентов осуществлялся забор крови в утреннее время (8.00–9.00) натощак из локтевой вены квалифицированным медицинским персоналом.

Основной исход исследования

Всем пациентам проведены следующие лабораторные исследования: общий анализ крови и определение концентрации IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, MCP-1, общего IgE, эозинофильного катионного протеина (Eosinophil cationic protein, ECP) в сыворотке крови.

Анализ в подгруппах

Из числа пациентов, включённых в исследование, были сформированы 2 группы — с САР и без признаков аллергопатологии. Группа пациентов с САР была разделена на 2 подгруппы в зависимости от сывороточного уровня общего IgE: с нормальным ($\text{IgE} \leq 87 \text{ МЕ/мл}$) и повышенным ($\text{IgE} > 87 \text{ МЕ/мл}$) уровнем.

Методы регистрации исходов

Показатели общего анализа крови определяли на гематологическом анализаторе ADVIA 2120 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США).

Содержание IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, MCP-1 (реагенты ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия; чувствительность метода, соответственно, 0,4; 0,5; 2,0; 1,0; 2,0; 15,0 пг/мл), IL-5 (реагенты Bender MedSystems GmbH, Вена, Австрия; чувствительность метода, 1,5 пг/мл), общего IgE и ECP (реагенты Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., Великобритания; чувствительность метода, соответственно, 1,0 МЕ/мл и 0,2 нг/мл) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено региональным исследовательским этическим комитетом (протокол № 257-2016, заседание РИЭК от 01 апреля 2016). В ходе исследования получено информированное согласие пациентов по установленной форме.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистическую обработку данных проводили общепринятыми методами с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Для проверки нормальности распределения показателей использовали критерий Шапиро–Уилка. Распределение показателей считали нормальным при уровне значимости $p > 0,05$.

Для количественной характеристики показателей использовали среднее арифметическое значение (M) и среднеквадратическое отклонение (SD) при нормальном распределении показателя; медиану с интерквартильным размахом (Me [Q1; Q3]) при распределении показателя, отличающемся от нормального.

Для оценки достоверности различий между группами использовали t-критерий Стьюдента (для сравнения средних значений изучаемого признака в несвязанных группах при нормальном распределении показателей и при соблюдении условия равенства дисперсий) и критерий Краскела–Уоллиса (для сравнения средних значений изучаемого признака в несвязанных группах при непараметрическом распределении показателей). Статистическая значимость оценивалась относительно уровня $p < 0,05$.

Для оценки взаимосвязи между двумя переменными использовали корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r). Статистически значимым отличием коэффициента r от 0 признавали уровень $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 90 пациентов. Средний возраст пациентов составил $29,0 \pm 6,79$ лет. В группу обследованных вошли лица обоего пола: 64 женщины (71,1%) и 26 мужчин (28,9%).

В группу АР вошли 43 пациента с САР в стадии ремиссии. Группа была сформирована из числа пациентов, которым по результатам обследования у врача аллерголога-иммунолога был поставлен диагноз «Аллергический ринит, вызванный пылью растений».

Группа сравнения ($n=47$) была сформирована из числа здоровых лиц, проходящих медицинский осмотр или обращавшихся по поводу вакцинации против гриппа.

Пациенты во всех группах были сопоставимы между собой по возрасту и полу.

Основные результаты исследования

В ходе исследования было показано, что пациенты с САР в стадии ремиссии характеризовались более высокими значениями общего IgE (табл. 1).

Отличия пациентов с САР от здоровых лиц касались не только сывороточного уровня общего IgE, что объяснимо с позиций природы заболевания, но также и более низкого в физиологических пределах количества лейкоцитов и нейтрофилов при более высоком уровне ИЛ-8, выходящем в 83,7% случаев за пределы референтного интервала. Наши предположения о возможных причинах данного явления приведены ниже.

На втором этапе работы мы провели сравнительный анализ изучаемых показателей у пациентов с САР в зависимости от уровня общего IgE (табл. 2).

По уровню ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 в сыворотке крови пациенты с САР были сопоставимы с группой сравнения ($p < 0,05$), однако при повышенных значениях

Таблица 1. Особенности общего анализа крови и цитокинового статуса у пациентов с сезонным аллергическим ринитом в стадии ремиссии

Table 1. Features of complete blood cell count and cytokine status of patients with seasonal allergic rhinitis in remission

Показатель, единица измерения	Референтный интервал	Группа сравнения	Группа АР	<i>p</i>	
Общий IgE, МЕ/мл	0–87	24,7 [17,30; 41,20]	83,0 [38,10; 156,70]*	0,001	
ИЛ-4, пг/мл	0–4	1,5 [0,01; 7,20]	4,2 [0,10; 6,10]	0,683	
ИЛ-5, пг/мл	Производителем не указан	2,7 [1,50; 3,90]	3,2 [2,20; 5,10]	0,175	
ИЛ-6, пг/мл	0–10	0,3 [0,01; 0,50]	0,4 [0,09; 2,40]	0,326	
ИЛ-8, пг/мл	0–10	6,3 [4,10; 8,40]	52,7 [11,90; 85,40]*	0,001	
ИЛ-10, пг/мл	0–31	14,9 [6,40; 36,00]	33,7 [12,80; 136,90]	0,070	
ИЛ-18, пг/мл	0–261	163,4 [89,60; 251,60]	241,9 [116,10; 302,10]	0,401	
МСР-1, пг/мл	74–760	165,3 [101,40; 213,80]	155,3 [123,50; 252,60]	0,639	
ЕСР, нг/мл	0–24	10,0 [8,00; 19,00]	12,0 [8,00; 24,00]	0,701	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,5–5,2	4,3 \pm 0,44	4,4 \pm 0,44	0,459	
Гемоглобин, г/л	110–150	131,0 \pm 15,20	129,9 \pm 17,34	0,881	
Гематокрит, %	33–57	37,2 \pm 4,42	38,0 \pm 5,30	0,184	
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	150–400	245,3 \pm 53,00	261,8 \pm 59,51	0,159	
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	3,8–8,6	6,5 \pm 1,68	5,4 \pm 1,49*	0,002	
Нейтрофилы	%	40–70	67,4 [62,30; 72,30]	60,8 [55,10; 70,30]	0,147
	$\times 10^9/л$	1,80–7,70	4,1 [3,38; 5,31]	3,0 [2,61; 3,88]*	0,003
Лимфоциты	%	19–39	25,3 [20,40; 28,40]	28,1 [23,00; 35,90]	0,132
	$\times 10^9/л$	1,00–4,50	1,6 [1,31; 1,86]	1,5 [1,08; 2,02]	0,614
Моноциты	%	3–12	6,7 [4,50; 9,80]	6,3 [4,00; 8,40]	0,235
	$\times 10^9/л$	0–0,80	0,5 [0,26; 0,59]	0,3 [0,22; 0,45]	0,203
Эозинофилы	%	1–7	1,0 [0,40; 2,00]	1,1 [0,30; 2,60]	0,645
	$\times 10^9/л$	0–0,50	0,1 [0,02; 0,12]	0,1 [0,01; 0,15]	0,952
Базофилы	%	0–1	0,2 [0,10; 0,40]	0,2 [0,10; 0,40]	0,674
	$\times 10^9/л$	0–0,20	0,01 [0,01; 0,03]	0,01 [0,01; 0,02]	0,303
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	2–12	7,0 [4,00; 11,00]	6,0 [4,00; 10,00]	0,691	

Примечание. * Статистически значимые различия ($p < 0,05$). АР — аллергический ринит. Полу жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Note. * Statistically significant differences ($p < 0.05$). АР — allergic rhinitis. Statistically significant differences are in bold.

Таблица 2. Особенности общего анализа крови и цитокинового статуса пациентов с сезонным аллергическим ринитом в зависимости от сывороточного уровня IgE**Table 2. Features of complete blood cell count and cytokine status of patients with seasonal allergic rhinitis from the serum IgE level**

Показатель, единица измерения	Подгруппа 1 <i>n</i> =23		Подгруппа 2 <i>n</i> =20		<i>p</i>
	IgE ≤87 МЕ/мл		IgE >87 МЕ/мл		
IL-4, пг/мл	1,1 [0,01; 5,80]		5,3 [4,70; 6,80]*		0,034
IL-5, пг/мл	2,7 [2,05; 3,60]		4,2 [2,60; 6,20]*		0,028
IL-6, пг/мл	0,4 [0,30; 8,10]		0,3 [0,01; 0,40]*		0,030
IL-8, пг/мл	55,9 [16,80; 85,40]		19,7 [11,30; 49,10]*		0,047
IL-10, пг/мл	23,5 [11,30; 40,50]		39,1 [20,90; 59,30]*		0,024
IL-18, пг/мл	274,1 [120,10; 312,60]		182,3 [116,10; 289,20]		0,436
МСР-1, пг/мл	189,4 [135,80; 305,90]		146,3 [116,40; 159,55]*		0,032
ЕСР, нг/мл	10,5 [4,50; 16,50]		12,0 [9,00; 15,00]		0,093
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,4±0,37		4,3±0,52		0,401
Гемоглобин, г/л	133,6±10,97		125,7±22,14		0,279
Гематокрит, %	39,8±3,31		36,1±6,47*		0,026
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	280,1±60,66		244,2±47,49*		0,044
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,4±1,29		5,4±1,74		0,480
Нейтрофилы	%	60,3 [55,10; 69,90]	67,9 [55,15; 72,75]		0,450
	×10 ⁹ /л	3,3 [2,42; 3,88]	3,0 [2,81; 4,05]		0,846
Лимфоциты	%	28,6 [25,50; 35,90]	26,0 [22,20; 36,85]		0,543
	×10 ⁹ /л	1,5 [1,31; 1,95]	1,5 [1,00; 2,09]		0,836
Моноциты	%	7,6 [6,30; 9,00]	4,7 [3,65; 6,05]*		0,003
	×10 ⁹ /л	0,4 [0,27; 0,48]	0,2 [0,16; 0,33]*		0,005
Эозинофилы	%	1,5 [0,20; 3,80]	0,7 [0,30; 1,95]		0,559
	×10 ⁹ /л	0,09 [0,01; 0,16]	0,03 [0,01; 0,09]		0,450
Базофилы	%	0,3 [0,10; 0,40]	0,2 [0,10; 0,35]		0,575
	×10 ⁹ /л	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,02]		0,422
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	6,00 [4,00; 10,00]		6,00 [4,00; 12,00]		0,756

Примечание. * Статистически значимые различия ($p < 0,05$). Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Note. * Statistically significant differences ($p < 0.05$). Statistically significant differences are in bold.

общего IgE в этой же группе системное содержание перечисленных цитокинов было почти в 2 раза выше, чем при нормальном уровне IgE. В то же время уровень IL-6 и IL-8 при повышенных значениях общего IgE был заметно ниже, чем при его нормальном уровне.

Также достоверно более низкое количество тромбоцитов и моноцитов (как абсолютное, так и относительное количество) отмечалось при повышенном уровне общего IgE в сыворотке крови, чем при значениях данного показателя в пределах референтного интервала.

У пациентов с IgE >87 МЕ/мл определяемые значения IL-4 в сыворотке крови во всех случаях превышали верхнюю границу референтного интервала (рис. 1). Аналогичная закономерность имела место и со стороны IL-5 (рис. 2).

При анализе уровня IL-10 оказалось, что более высокие значения уровня IgE ассоциировались также с более высокими значениями данного цитокина (рис. 3), однако наибольшие различия были выявлены для соотношения IL-10/IL-4 (рис. 4), которые в этой подгруппе пациентов были ниже на несколько порядков.

Дополнительные результаты исследования

Возраст и спектр сенсibilизации были сопоставимыми между группами [5].

В процессе изучения иммунологических особенностей пациентов с АР были проанализированы корреляционные связи сывороточного уровня некоторых цитокинов между собой и с общегематологическими показателями. В процессе работы оказалось, что при АР они носят разный характер при нормальном и повышенном уровне IgE.

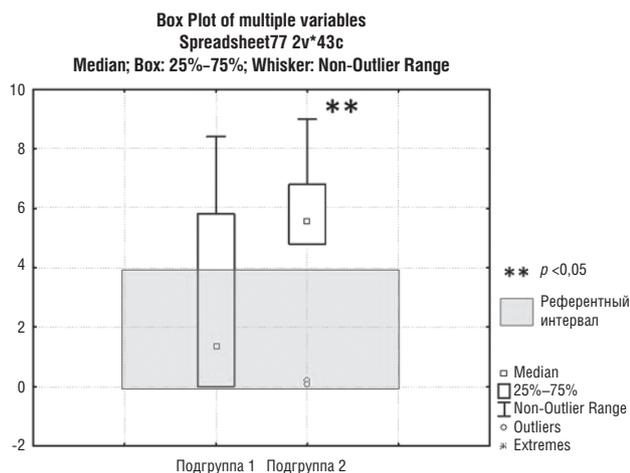


Рис. 1. Сывороточный уровень IL-4 при нормальном и повышенном уровне общего IgE.

Fig. 1. Serum IL-4 level with normal and elevated level of total IgE.

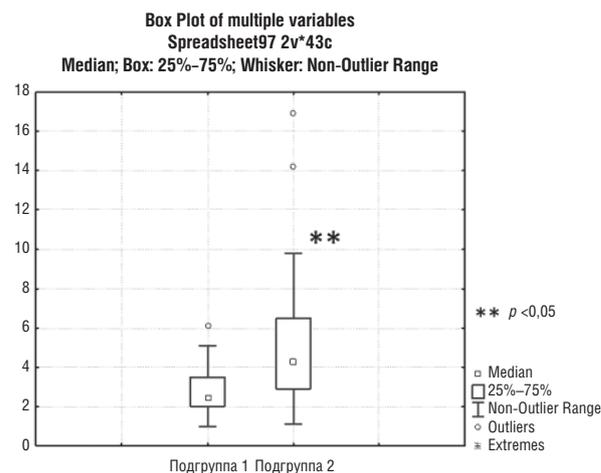


Рис. 2. Сывороточный уровень IL-5 при нормальном и повышенном уровне общего IgE.

Fig. 2. Serum IL-5 level with normal and elevated level of total IgE.

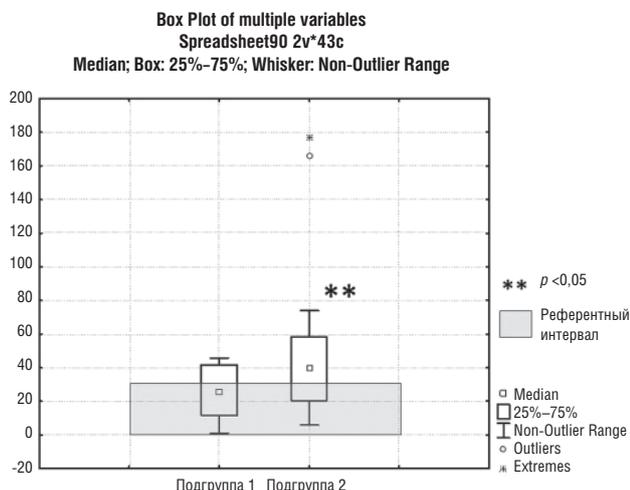


Рис. 3. Сывороточный уровень IL-10 при нормальном и повышенном уровне общего IgE.

Fig. 3. Serum IL-10 level with normal and elevated level of total IgE.

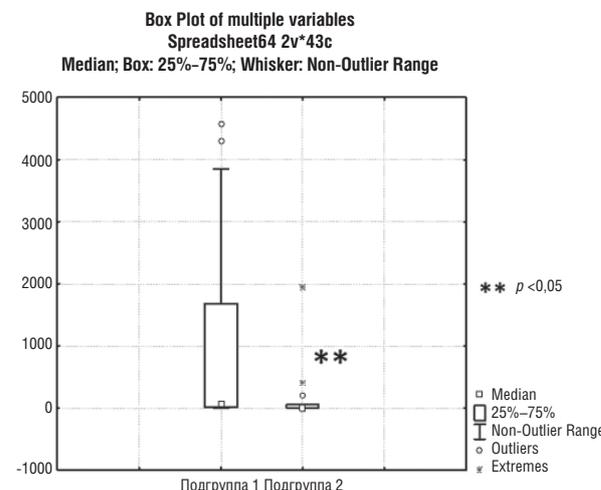


Рис. 4. Соотношение IL-10/IL-4 при нормальном и повышенном уровне общего IgE.

Fig. 4. IL-10/IL-4 ratio with normal and elevated level of total IgE.

В целом наибольшее количество связей отмечено у МСР-1. Так, при IgE ≤87 МЕ/мл уровень МСР-1 имел отрицательную связь средней силы с абсолютным количеством нейтрофилов (r=-0,48), лимфоцитов (r=-0,43), моноцитов (r=-0,43) и положительную — с IL-5 (r=0,43). В то же время при IgE >87 МЕ/мл связь между МСР-1 имела место только с IL-5 (r=-0,52), но отмечены корреляции с IL-8 (r=0,46) и относительным количеством базофилов (r=-0,43). Близкие к достоверным значения определялись также с общим количеством лейкоцитов в первом случае (r=-0,42) и абсолютным количеством базофилов (r=-0,41) — во втором.

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений не отмечено.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Множественность механизмов, вовлечённых в формирование и поддержание аллергического воспаления, позволяет предположить наличие некоторых патогенетических различий, обуславливающих впоследствии особенности клинических проявлений.

Обсуждение основного результата исследования

Результаты, полученные в ходе корреляционного анализа общегематологических и цитокиновых показателей у пациентов с САР, согласуются с имеющимися данными о том, что в формирование аллергического фенотипа у пациентов с АР вовлечены различные механизмы. Так, в исследовании К. König с соавт. [1] пациенты с САР имели в назаль-

ном секрете повышенный уровень MCP-1 и ECP, в то время как уровень GM-CSF, G-CSF, IL-1 β и IL-6 не отличался от такового в контрольной группе. При этом повышенный уровень IL-5, эотаксина, MIP-1 α и IL-17, а также снижение уровня IL-10 и IL-12 относительно контроля имели место только при сезонной форме заболевания.

В ходе нашей работы были изучены цитокины с фокусом на цитокины, регулирующие фенотип T-клеточного ответа [Th2 (IL-4), Treg (IL-10), Th1 (IL-18)]; цитокины, стимулирующие и активирующие воспалительные клетки (IL-5 и IL-6); хемокины (IL-8, MCP-1) [1].

Обсуждая результаты настоящего исследования, мы не склонны рассматривать естественную ремиссию САР как состояние своеобразного абсолютного иммунологического покоя. Отсутствие сенсibilизации к круглогодичным аллергенам у наших пациентов (критерий невключения) при постоянной экспозиции к ним, вероятнее всего, связано не только с биологическими свойствами аллергенов различных групп, но и с определённым состоянием гомеостатических механизмов пациентов.

Хорошо известно, что IL-4 как один из основных факторов, регулирующих синтез IgE, синтезируется Th2-лимфоцитами и другими клетками, принимающими участие в формировании аллергического воспаления (тучные клетки, эозинофилы, базофилы). Его функции заключаются также в активации и поддержании дифференцировки T-хелперов в Th2-клетки и миграции T-лимфоцитов и эозинофилов в очаг аллергической реакции [6].

В ходе работы было отмечено, что сывороточный уровень IL-4 в группе АР по сравнению с группой здоровых лиц не был повышен. Очевидно, что в поддержании секреции IgE играют роль не только IL-4, являющиеся кофактором пролиферации покоящихся В-лимфоцитов и индуцирующие в них синтез IgE и IgG4 [7], но и другие механизмы, что согласуется со значительно более низким соотношением IL-10/IL-4 во 2-й подгруппе.

Известно, что IL-8 обладает IL-4-независимой способностью ограничивать синтез IgE [8], вероятно, за счёт прямого воздействия на В-клетки, и повышение его продукции можно рассматривать в качестве компенсаторного механизма. Это согласуется с положительной корреляционной связью ($r=0,46$) сывороточных уровней IL-8 и IgE при повышенных значениях последнего. Так, в группе пациентов с САР имело место увеличение уровня IL-8 (повышенные значения в подгруппе 1 встречались в 95,5% случаев, в подгруппе 2 — в 84,6%). Эти данные согласуются с результатами, свидетельствующими о том, что нормальный уровень общего IgE ассоциируется с более высоким, хотя и в норматив-

ных пределах уровнем моноцитарных показателей в целом (MCP-1, абсолютным и относительным количеством моноцитов, IL-6 и IL-8).

Известно, что моноцитарно-макрофагальной системе отводится значительная роль в поддержании гомеостаза организма, при этом обнаруживается реакция моноцитов на минимальные изменения состояния организма, характерные для ранних стадий различных заболеваний [9]. Для имеющих преимущественно моноцитарно-макрофагальное происхождение IL-6 и IL-8 были также характерны более высокие значения при нормальном уровне IgE. При этом если уровень IL-6 в обеих подгруппах не выходил за пределы референтных значений, то IL-8 во 2-й подгруппе (IgE >87 МЕ/мл) превышал его в большинстве случаев. Не исключено, что более низкий уровень IgE в подгруппе 1 связан именно с более высоким уровнем последнего (см. выше) [10].

Связь IL-6 с Th1-фенотипом иммунного ответа подчёркивается в нескольких исследованиях [11, 12], при этом считается, что IL-6 предотвращает функциональное «перегревание» макрофагов и, следовательно, их декомпенсацию [13]. В то же время MCP-1, с одной стороны, будучи хемоаттрактантом, индуктором и одновременно продуктом моноцитов, вовлечённых в Th1-зависимые процессы, с другой стороны, индуцирует синтез IL-4 и способствует сдвигу фенотипа иммунного ответа в сторону Th2-варианта, способствуя поддержанию T-клеточного ответа в сбалансированном состоянии [14].

Неожиданный факт более высокого количества тромбоцитов у пациентов с нормальным уровнем IgE объясняется тем, что рецепторы на тромбоцитах есть как к IL-6, так и к IL-8 [15], а кроме того, оба цитокина участвуют в индукции фактора активации тромбоцитов [13].

Таким образом, нормальный уровень IgE у пациентов с САР в стадии ремиссии ассоциируется с преимущественными признаками активации моноцитарно-макрофагальной системы, повышенные значения — с более выраженными признаками Th2-фенотипа.

Изучение особенностей аллергического воспаления при АР представляет интерес не только с точки зрения патогенеза заболевания, но и, возможно, подходов к проведению АСИТ. Основываясь на полученных данных, нельзя исключить того, что в формирование иммунологической толерантности к значимым аллергенам в процессе АСИТ у пациентов с разной концентрацией IgE могут вовлекаться различные процессы. Так, можно предположить, что отсутствие сенсibilизации к круглогодичным аллергенам у пациентов 2-й подгруппы в большей степени связано с повышенной продукцией IL-10, а в 1-й подгруппе — с меньшей выраженностью Th2-фенотипа иммунного ответа.

Результаты нашего исследования согласуются с полученными ранее данными [3] в том, что АСИТ у детей с поливалентной сенсibilизацией была менее эффективной при меньшем количестве лейкоцитов, IL-8 и sIL-2R, но более высоких значениях IL-4, IL-5 и базофилов в начале лечения, а на 7-й день лечения — при большем количестве эозинофилов и меньшем — моноцитов (при этом все клеточные показатели не выходили за пределы нормативных значений). Дальнейшая динамика как общегематологических, так и цитокиновых показателей также имела различия у больных с различным эффектом лечения впоследствии [16].

Ограничения исследования

В связи с тем, что при планировании и проведении исследования размер выборки для достижения требуемой статистической мощности результатов не рассчитывался, полученная в ходе исследования выборка участников не может считаться в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.

Заключение

Разный уровень общего IgE у пациентов с ремиссией САР, возможно, связан с различным состоянием механизмов, поддерживающих гомеостаз. Так, при значениях IgE ≤ 87 МЕ/мл более выражены механизмы, связанные с моноцитарно-макрофагальным звеном, при более высоких значениях общего IgE — с Th2-фенотипом иммунного ответа при повышении продукции IL-10. Возможно, разный уровень IgE при этом является вторичным по отношению к этим механизмам.

Дополнительная информация

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

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

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

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

Вклад авторов. Н.С. Ираклионова, Э.Б. Белан — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных; Н.С. Ираклионова — сбор и обработка материала, написание текста; Э.Б. Белан — редактирование. 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).

Authors' contribution. N.S. Iraklionova, E.B. Belan conceptualized and designed the study, conducted the statistical analyses; N.S. Iraklionova contributed to data collection, interpreted the results, drafted the manuscript; E.B. Belan edited the draft of the manuscript. 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. König K., Klemens C., Eder K., et al. Cytokine profiles in nasal fluid of patients with seasonal or persistent allergic rhinitis // *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2015. Vol. 11, N 1. P. 26. doi: 10.1186/s13223-015-0093-x
2. Гушин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. Москва: Фармарус Принт Медиа, 2010. 228 с.
3. Садчикова Т.Л. Аллергенспецифическая иммунотерапия в первичной профилактике бронхиальной астмы у детей с поливалентной сенсibilизацией: Дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2009. 123 с.
4. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С., Польшнер С.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. Москва: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2018. 23 с.
5. Ираклионова Н.С., Белан Э.Б., Туркина С.В., и др. Особенности пыльцевой сенсibilизации при коморбидности сезонного аллергического ринита и воспалительных заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта // *Российский аллергологический журнал.* 2020. Т. 17, № 3. С. 57–63. doi: 10.36691/RJA1371
6. Бойцова Е.А., Азимуродова Г.О., Косенкова Т.В. Интерлейкин 4. Биологические функции и клиническое значение в развитии аллергии (научный обзор) // *Профилактическая и клиническая медицина.* 2020. № 2. С. 70–79.
7. Kratzer B., Pickl W.F. Years in review: recent progress in cellular allergy // *Int Arch Allergy Immunol.* 2016. Vol. 169, N 1. P. 1–12. doi: 10.1159/000444753
8. Kimata H., Yoshida A., Ishioka C., et al. Interleukin 8 (IL-8) selectively inhibits immunoglobulin E production induced by IL-4 in human B cells // *J Exp Med.* 1992. Vol. 176, N 4. P. 1227–1231. doi: 10.1084/jem.176.4.1227
9. Кжышковска Ю.Г., Грачев А.Н. Маркеры моноцитов и макрофагов для диагностики иммунопатологий // *Патогенез.* 2012. Т. 10, № 1. С. 14–19.
10. Gonza'lez-Quintela A., Vidal C., Lojo S., et al. Serum cytokines and increased total serum IgE in alcoholics // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999. Vol. 83, N 1. P. 61–67. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63514-4
11. Tsukamoto H., Senju S., Matsumura K., et al. IL-6-mediated environmental conditioning of defective Th1 differentiation dampens antitumour immune responses in old age // *Nat Commun.* 2015. Vol. 6. P. 6702. doi: 10.1038/ncomms7702

12. Dodge I.L., Carr M.W., Cernadas M., Brenner M.B. IL-6 production by pulmonary dendritic cells impedes Th1 immune responses // *J Immunol*. 2003. Vol. 170, N 9. P. 4457–4464. doi: 10.4049/jimmunol.170.9.4457
 13. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов // *Медицинская иммунология*. 2001. Т. 3, № 3. С. 361–368.
 14. Матвеева Л.В., Капкаева Р.Х., Чудайкин А.Н., Мишанина Л.С. Изменения моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 при *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваниях // *Инфекция и иммунитет*. 2018. Т. 8, № 2. С. 150–156. doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-150-156
 15. Bester J., Pretorius E. Effects of IL-1 β , IL-6 and IL-8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity // *Sci Rep*. 2016. Vol. 6, N 1. P. 32188. doi: 10.1038/srep32188
 16. Садчикова Т.Л., Белан Э.Б., Панина А.А., и др. Роль динамики некоторых биомаркеров аллергического воспаления в прогнозе эффективности аллергенспецифической иммунотерапии // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2014. № 4. С. 65–67.
- REFERENCES
1. König K, Klemens C, Eder K, et al. Cytokine profiles in nasal fluid of patients with seasonal or persistent allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015;11(1):26. doi: 10.1186/s13223-015-0093-x
 2. Gushchin IS, Kurbacheva OM. Allergy and allergen-specific immunotherapy with. Moscow: Farmarus Print Media; 2010. 228 p. (In Russ).
 3. Sadchikova TL. Allergen-specific immunotherapy in the primary prevention of bronchial asthma in children with polyvalent sensitization [dissertation]. Volgograd; 2009. 123 p. (In Russ).
 4. Илина НИ, Кurbacheva OM, Pavlova KS, Polner SA. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of allergic rhinitis. Moscow: Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists; 2018. 23 p. (In Russ).
 5. Iraklionova NS, Belan EB, Turkina SV, et al. The features of the pollen sensitization in seasonal allergic rhinitis patients with gastrointestinal tract inflammatory diseases comorbidity. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3):57–63. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1371
 6. Boitsova EA, Azimurodova GO, Kosenkova TV. Interleukin 4. Biological functions and clinical significance in the development of allergy (scientific review). *Preventive and Clinical Medicine*. 2020;(2):70–79. (In Russ).
 7. Kratzer B, Pickl WF. Years in review: recent progress in cellular allergology. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(1):1–12. doi: 10.1159/000444753
 8. Kimata H, Yoshida A, Ishioka C, et al. Interleukin 8 (IL-8) selectively inhibits immunoglobulin E production induced by IL-4 in human B cells. *J Exp Med*. 1992;176(4):1227–1231. doi: 10.1084/jem.176.4.1227
 9. Kzhyshkowska JG, Gratchev AN. Markers of monocytes and macrophages for the diagnosis of immunopathology. *Pathogenesis*. 2012;10(1):14–19.
 10. Gonza'lez-Quintela A, Vidal C, Lojo S, et al. Serum cytokines and increased total serum IgE in alcoholics. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83(1):61–67. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63514-4
 11. Tsukamoto H, Senju S, Matsumura K, et al. IL-6-mediated environmental conditioning of defective Th1 differentiation dampens antitumour immune responses in old age. *Nat Commun*. 2015;6:6702. doi: 10.1038/ncomms7702
 12. Dodge IL, Carr MW, Cernadas M, Brenner MB. IL-6 production by pulmonary dendritic cells impedes Th1 immune responses. *J Immunol*. 2003;170(9):4457–4464. doi: 10.4049/jimmunol.170.9.4457
 13. Chereshevnev VA, Gusev EYu. Immunology of inflammation: the role of cytokines. *Medical Immunology*. 2001;3(3):361–368. (In Russ).
 14. Matveeva LV, Kapkaeva RC, Chudajkin AN, Mishanina LS. Changes monocyte chemoattractants protein-1 in *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal diseases. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2018;8(2):150–156. (In Russ). doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-150-156
 15. Bester J, Pretorius E. Effects of IL-1 β , IL-6 and IL-8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity. *Sci Rep*. 2016;6(1):32188. doi: 10.1038/srep32188
 16. Sadchikova TL, Belan EB, Panina AA, et al. Role of the dynamics of some biomarkers of allergic inflammation in the prognosis of the effectiveness of allergen-specific immunotherapy. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2014;(4):65–67. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:
Ираклионова Наталья Сергеевна;
 адрес: Россия, 400081, Волгоград, ул. Ангарская, д. 13;
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3186-260X>;
 eLibrary SPIN: 9798-6293; e-mail: ins2904@rambler.ru

Соавтор:

Белан Элеонора Борисовна, д.м.н., профессор;
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2674-4289>;
 eLibrary SPIN: 6037-1995;
 e-mail: belan.eleonora@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:
Natalia S. Iraklionova, MD; address: 13, Angarskaya st.,
 400081 Volgograd, Russia;
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3186-260X>;
 eLibrary SPIN: 9798-6293; e-mail: ins2904@rambler.ru

Co-author:

Eleonora B. Belan, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2674-4289>;
 eLibrary SPIN: 6037-1995;
 e-mail: belan.eleonora@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1474>

Атопический дерматит

А.А. Кубанов¹, Л.С. Намазова-Баранова^{2,3}, Р.М. Хаитов⁴, Н.И. Ильина⁴, Е.А. Алексеева²,
Э.Т. Амбарчян^{2,5}, С.И. Артемьева⁶, М.И. Аршинский⁷, Н.Г. Астафьева⁸, Е.А. Вишнева²,
В.А. Волнухин⁶, И.В. Данильчева⁴, О.Г. Елисютина⁴, Р.В. Епишев^{2,5}, А.В. Жестков⁹,
М.Б. Жилова¹, О.В. Жукова⁶, Д.В. Заславский¹⁰, Л.Ф. Знаменская¹, А.Э. Карамова¹,
Н.Г. Короткий³, М.М. Кохан¹¹, Л.С. Круглова¹², Н.В. Кунгуров¹¹, Ю.Г. Левина², А.Н. Львов^{12,13},
А.И. Материкин^{2,5}, О.С. Мишина⁶, К.Н. Монахов¹⁴, Н.Н. Мурашкин^{2,5}, Н.М. Ненашева¹⁵,
А.Н. Пампура¹⁶, К.И. Плахова¹, Н.Н. Потехаев⁶, О.А. Притуло¹⁷, К.И. Разнатовский¹⁸,
С.Г. Сапунцова¹⁹, Л.Р. Селимзянова², О.В. Скороходкина²⁰, Е.С. Феденко⁴, Д.С. Фомина^{21,22},
Н.В. Фриго⁶, З.В. Фролова⁷, М.Р. Хаитов^{3,4}, В.В. Чикин¹

- ¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Российская Федерация
- ² Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация
- ³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
- ⁴ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация
- ⁵ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
- ⁶ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Российская Федерация
- ⁷ Краевой кожно-венерологический диспансер, Хабаровск, Российская Федерация
- ⁸ Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация
- ⁹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация
- ¹⁰ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹¹ Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург, Российская Федерация
- ¹² Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- ¹³ Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
- ¹⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация
- ¹⁶ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация
- ¹⁷ Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация
- ¹⁸ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹⁹ Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Российская Федерация
- ²⁰ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация
- ²¹ Городская больница № 52, Москва, Российская Федерация
- ²² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Клинические рекомендации разработаны экспертами Общероссийской общественной организации «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», Общероссийской общественной организации «Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов», Общероссийской общественной организации «Союз педиатров России» при участии Союза «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов».

Код по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, L20 Атопический дерматит, L20.0 Печесуха Бенье, L20.8 Другие атопические дерматиты: экзема: сгибательная, детская (острая), (хроническая), эндогенная (аллергическая); нейродерматит: атопический (локализованный), (диффузный), L20.9 Атопический дерматит неуточнённый.

В июне 2021 года проект клинических рекомендаций был одобрен на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 13/2-3-4 от 16.07.2021).

АННОТАЦИЯ

Атопический дерматит — одно из наиболее распространённых заболеваний (от 20 до 40% в структуре кожных заболеваний), встречающееся во всех странах у лиц обоего пола и в разных возрастных группах. Актуальность проблемы обусловлена ростом заболеваемости, хроническим рецидивирующим течением, нередко приводящим к снижению качества жизни и инвалидизации, низкой эффективностью традиционных методов лечения и ограничением доступности к современной эффективной таргетной терапии. Представленные клинические рекомендации, целью которых является оптимизация помощи больным атопическим дерматитом, содержат актуальную информацию об эпидемиологии, этиологических факторах, механизмах развития и патогенезе, особенностях клинической картины и течения заболевания, современных методах диагностики, включая аллергологические методы обследования, а также подходы к лечению, в том числе традиционные методы и современную таргетную терапию. Определены показания к аллергенспецифической иммунотерапии и описаны особенности её проведения. Изложен порядок оказания медицинской помощи, профилактики и диспансерного наблюдения. Клинические рекомендации по атопическому дерматиту предназначены для практикующих врачей всех специальностей, студентов, преподавателей медицинских вузов, ординаторов, аспирантов и научных работников.

Ключевые слова: атопический дерматит; эпидемиология; патогенез; клиническая картина; диагностика; терапия; наружная терапия; системная терапия; аллергенспецифическая иммунотерапия; биологическая терапия

Для цитирования: Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хайтов Р.М., Ильина Н.И., Алексеева Е.А., Амбарчян Э.Т., Артемьева С.И., Аршинский М.И., Астафьева Н.Г., Вишнева Е.А., Волнухин В.А., Данилычева И.В., Елисютина О.Г., Епишев Р.В., Жестков А.В., Жилова М.Б., Жукова О.В., Заславский Д.В., Знаменская Л.Ф., Карамова А.Э., Короткий Н.Г., Кохан М.М., Круглова Л.С., Кунгуров Н.В., Левина Ю.Г., Львов А.Н., Материкин А.И., Мишина О.С., Монахов К.Н., Мурашкин Н.Н., Ненашева Н.М., Пампура А.Н., Плахова К.И., Потехаев Н.Н., Прытуло О.А., Разнатовский К.И., Сапунцова С.Г., Селимзянова Л.Р., Скороходкина О.В., Феденко Е.С., Фомина Д.С., Фриго Н.В., Фролова З.В., Хайтов М.Р., Чикин В.В. Атопический дерматит. Клинические рекомендации // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 3. С. 44–92. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1474>

Atopic dermatitis

A.A. Kubanov¹, L.S. Namazova-Baranova^{2,3}, R.M. Khaitov⁴, N.I. Ilina⁴, E.A. Alekseeva², E.T. Ambarchian^{2,5}, S.I. Artemieva⁶, M.I. Arshinskiy⁷, N.G. Astafieva⁸, E.A. Vishneva², V.A. Volnukhchin⁶, I.V. Danilicheva⁴, O.G. Elisutina⁴, R.V. Epishev^{2,5}, A.V. Zhestkov⁹, M.B. Zhilova¹, O.V. Zhukova⁶, D.V. Zaslavsky¹⁰, L.F. Znamenskaya¹, A.E. Karamova¹, N.G. Korotky³, M.M. Kokchan¹¹, L.S. Kruglova¹², N.V. Kungurov¹¹, J.G. Levina², A.N. Lvov^{12,13}, A.I. Materikin^{2,5}, O.S. Mishina⁶, K.N. Monakhov¹⁴, N.N. Murashkin^{2,5}, N.M. Nenasheva¹⁵, A.N. Pampura¹⁶, X.I. Plakhova¹, N.N. Potekaev⁶, O.A. Prytulo¹⁷, K.I. Raznatovskiy¹⁸, S.G. Sapuntsova¹⁹, L.R. Selimzianova², O.V. Skorokhodkina²⁰, E.S. Fedenko⁴, D.S. Fomina^{21,22}, N.V. Frigo⁶, Z.V. Frolova⁷, M.R. Khaitov^{3,4}, V.V. Chikin¹

¹ State Research Center of Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

² Research Institute of Pediatrics and Children's Health of Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

- ⁵ State Autonomous Institution “National Medical Research Center of Children’s Health”, Moscow, Russian Federation
- ⁶ Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation
- ⁷ Regional Skin and Venereological Dispensary, Khabarovsk, Russian Federation
- ⁸ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation
- ⁹ Samara State Medical University, Samara, Russian Federation
- ¹⁰ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation
- ¹¹ Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ekaterinburg, Russian Federation
- ¹² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation
- ¹³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation
- ¹⁴ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation
- ¹⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
- ¹⁶ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
- ¹⁷ S.I. Georgievsky Medical Academy of the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Russian Federation
- ¹⁸ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation
- ¹⁹ The Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation
- ²⁰ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation
- ²¹ Clinical State Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation
- ²² First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Atopic dermatitis is one of the most common diseases (20–40% among skin diseases) that occur in both genders worldwide and in different age groups. The problem urgency is caused by an increase in morbidity, a chronic relapsing course that often leads to a decrease in the quality of life and disability, low efficiency of traditional treatment methods, and limited access to contemporary effective targeted therapy. The clinical guidelines, which aimed to optimize care for patients with atopic dermatitis, contain up-to-date information on epidemiology, etiological factors, mechanisms of development and pathogenesis, aspects of the clinical presentation and disease course, current diagnostic methods (including allergological examination methods), as well as approaches to treatment (including traditional methods and modern targeted therapy). The indications for allergen-specific immunotherapy are determined, and the aspects of its implementation are described. The procedure for the provision of medical care, prevention, and follow-up monitoring is outlined. Clinical practice guidelines for atopic dermatitis are intended for practitioners of all specialties, students, teachers of medical schools, residents, graduate students, and researchers.

Keywords: atopic dermatitis; epidemiology; pathogenesis; clinical presentation; diagnostics; therapy; external therapy; systemic therapy; allergen-specific immunotherapy; biological therapy

For citation: Kubanov AA, Namazova-Baranova LS, Khaitov RM, Ilina NI, Alekseeva EA, Ambarchian ET, Artemieva SI, Arshinskiy MI, Astafieva NG, Vishneva EA, Volnukchin VA, Danilicheva IV, Elisutina OG, Epishev RV, Zhestkov AV, Zhilova MB, Zhukova OV, Zaslavsky DV, Znamenskaya LF, Karamova AE, Korotky NG, Kokchan MM, Kruglova LS, Kungurov NV, Levina JG, Lvov AN, Materikin AI, Mishina OS, Monakhov KN, Murashkin NN, Nenasheva NM, Pampura AN, Plakhova XI, Potekaev NN, Prytulo OA, Raznatovskiy KI, Sapuntsova SG, Selimzianova LR, Skorokhodkina OV, Fedenko ES, Fomina DS, Frigo NV, Frolova ZV, Khaitov MR, Chikin VV. Atopic dermatitis. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(3):44–92. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1474>

Статья поступила 23.08.2021
Received: 23.08.2021

Принята к печати 23.08.2021
Accepted: 23.08.2021

Опубликована 16.09.2021
Published: 16.09.2021

Список сокращений:

ИЛ — интерлейкин
 ИФН — интерферон
 МКБ — Международная классификация болезней
 ПУВА — разновидность фототерапии с облучением кожного покрова пациента ультрафиолетовым излучением типа А
 УФА-1 — ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона

УФВ — узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия
 EASI (Eczema Area and Severity Index) — индекс распространённости и тяжести экземы
 IgE (immunoglobulin E) — иммуноглобулин E
 IGA (Investigator Global Assessment) — общая оценка тяжести дерматита исследователем
 SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) — оценка тяжести течения атопического дерматита

Термины и определения

Атопический дерматит — мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)**1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Атопический дерматит — мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

К генетическим факторам развития атопического дерматита относят наличие мутации гена филаггрина в нарушении функции эпидермального барьера при атопическом дерматите, а также семейный анамнез аллергических заболеваний [1].

С дефектами иммунной системы связано развитие воспалительной реакции в коже с участием Т-лимфоцитов. В острую фазу заболевания преобладает Th2-ответ, когда происходит стимуляция Th2-клеток с последующей гиперпродукцией IgE; в хроническую происходит переключение с Th2 на Th1-иммунный ответ [2]. Ключевыми цитокинами, вовлечёнными в патофизиологические механизмы атопического дерматита, являются ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-31 и ИФН- γ , которым для передачи сигнала требуется участие сигнальной системы JAK/STAT, в том числе Янус-киназы 1 (JAK-1) [3]. Во многих исследованиях описана патогенетическая роль ИЛ-4 в развитии аллергенспецифических IgE-опосредованных реакций при атопическом дерматите, которая заключается в переключении

синтеза антител на IgE. ИЛ-4 связывается не только с рецептором ИЛ-4, но и с рецептором ИЛ-13, данные цитокины имеют схожие биологические функции. ИЛ-13 также играет важную роль в развитии Th2-типа иммунного ответа при атопическом дерматите [4].

Доказана роль аллергии к клещам домашней пыли, энтеротоксинам золотистого стафилококка, плесневым грибам, а также IgE-аутореактивности в механизмах развития заболевания [5].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Атопический дерматит — одно из наиболее распространённых заболеваний (от 20 до 40% в структуре кожных заболеваний), встречающееся во всех странах, у лиц обоего пола и в разных возрастных группах. Распространённость атопического дерматита среди детского населения составляет до 20%, среди взрослого населения — 2–8% [6]. Согласно данным Федерального статистического наблюдения, в 2018 году в Российской Федерации заболеваемость атопическим дерматитом составила 188,2 случая на 100 000 населения, а распространённость — 426,3 случая на 100 000 всего населения. Среди детей в возрасте от 0 до 14 лет заболеваемость атопическим дерматитом составила 774,4 случая на 100 000 соответствующего населения, а распространённость — 1589,4 случая на 100 000 всего населения. Заболеваемость атопическим дерматитом среди детей в возрасте от 15 до 17 лет в Российской Федерации составила 374,1 случая на 100 000 соответствующего населения, распространённость — 1134,0 случая на 100 000 соответствующего населения [7].

Атопический дерматит может быть ассоциирован с респираторной аллергией — аллергическим ринитом и бронхиальной астмой. Риск развития респираторной аллергии у пациентов, страдающих атопическим дерматитом, по разным данным, составляет 30–80%; 60% пациентов с атопическим дерматитом имеют латентную склонность к развитию бронхиальной астмы, а 30–40% пациентов заболевают бронхиальной астмой [8, 9]. По данным

систематического обзора, у 29,5% детей с атопическим дерматитом в возрасте 6 лет или старше диагностирована бронхиальная астма [10]. Поллиноз был выявлен у 48,4% пациентов с атопическим дерматитом по сравнению с 24,4% человек, не страдающих атопическим дерматитом; бронхиальная астма была диагностирована у 24,1% пациентов с атопическим дерматитом по сравнению с 8,9% человек, не страдающих атопическим дерматитом [11].

Риск развития аллергической реакции и бронхиальной астмы существенно выше у детей с пищевой аллергией и атопическим дерматитом; пищевая сенсибилизация, развившаяся в возрасте до 2 лет независимо от наличия сопутствующей сенсибилизации к ингаляционным аллергенам, была ассоциирована с развитием бронхиальной астмы к школьному возрасту, хотя сенсибилизация только к ингаляционным аллергенам в возрасте до 2 лет не влияла на риск развития бронхиальной астмы [12].

Согласно концепции «атопического марша», у пациентов с атопическим дерматитом и пищевой аллергией может произойти последовательное развитие других атопических заболеваний — аллергического ринита и бронхиальной астмы на протяжении жизни [13, 14]. Взаимосвязь между этими заболеваниями тогда зависит от степени тяжести атопического дерматита: у 20% детей со среднетяжёлым течением и у 60% с тяжёлым течением могут присоединяться симптомы бронхиальной астмы и аллергического ринита [15]. Предполагается, что существует группа пациентов с атопическим дерматитом, у которых бронхиальная обструкция развивается также рано, как и поражение кожи, или даже предшествует ему, в связи с чем в данном случае нельзя говорить о развитии бронхиальной астмы как итога «атопического марша» [16, 17].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

L20 Атопический дерматит.

L20.0 Печесуха Бенъе.

L20.8 Другие атопические дерматиты: экзема: сгибательная, детская (острая), (хроническая), эндогенная (аллергическая), нейродерматит: атопический (локализованный), (диффузный).

L20.9 Атопический дерматит неуточнённый.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Общепринятой клинической классификации не существует.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В большинстве случаев атопический дерматит начинается в раннем детском возрасте (до 2 лет).

Для заболевания характерны возрастные особенности клинических проявлений и хроническое рецидивирующее течение с периодическими обострениями и ремиссиями, которые могут продолжаться на протяжении нескольких лет. В анамнезе у пациента могут быть другие атопические заболевания (аллергический ринит, бронхиальная астма). Характерен семейный анамнез аллергических заболеваний (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит). Для заболевания характерна сезонность обострений с ухудшением состояния в холодное время года и улучшением летом. Обострение процесса может развиваться также под влиянием ряда провоцирующих факторов (аллергены, раздражающие вещества, пищевые продукты, эмоциональный стресс и т.д.). При повышенном потоотделении может увеличиться интенсивность зуда.

Клинические проявления атопического дерматита отличаются в разные возрастные периоды. Основные различия заключаются в локализации очагов поражения и соотношении экссудативных и лихеноидных компонентов высыпаний.

Младенческий период атопического дерматита обычно начинается с 2–3 месяцев жизни ребёнка. В этот период преобладает экссудативная форма заболевания, при которой воспаление носит острый или подострый характер. Отмечаются симметричные эритематозные, папуло-везикулёзные высыпания на коже лица и волосистой части головы, экссудация с образованием чешуйко-корок. В дальнейшем высыпания распространяются на кожу наружной поверхности голени, предплечий, туловища и ягодиц, а также могут появляться в естественных складках кожи. Дермографизм обычно красный или смешанный. Субъективно отмечается зуд кожных покровов различной интенсивности. К концу этого периода очаги сохраняются преимущественно в локтевых и подколенных сгибах, а также в области запястий и шеи. Обострения заболевания в значительной степени связаны с алиментарными факторами. Младенческий период атопического дерматита обычно заканчивается ко второму году жизни ребёнка клиническим выздоровлением (у 60% пациентов) или переходит в следующий период (детский).

Детский период атопического дерматита характеризуется высыпаниями, которые носят менее экссудативный характер, чем в младенческом периоде, и представлены воспалительными милиарными и/или лентикулярными папулами, папуло-везикулами и эритематозно-сквамозными элементами, локализующимися на коже верхних и нижних конечностей, в области запястий, предплечий, локтевых и подколенных сгибов, голеностопных суставов и стоп. Характерно наличие зудящих узелков, эрозий и экскориаций, а также незначительная эритема и инфильтрация в области высыпаний на коже

туловища, верхних и нижних конечностей, реже — на коже лица. Дермографизм становится розовым, белым или смешанным. Появляются пигментация век, дисхромии, нередко — ангулярный хейлит.

Подростковый и взрослый период атопического дерматита характеризуется высыпаниями преимущественно на сгибательной поверхности конечностей (в области локтевых и коленных сгибов, сгибательных поверхностей голеностопных и лучезапястных суставов), на задней поверхности шеи, в заушных областях. Высыпания представлены эритемой, папулами, шелушением, инфильтрацией, лихенификацией, множественными эскориациями и трещинами. В местах разрешения высыпаний в очагах поражения остаются участки гипо- или гиперпигментации. Со временем у большинства пациентов кожа очищается от высыпаний, поражёнными остаются лишь подколенные и локтевые сгибы.

Возможны гиперлинеарность ладоней и подошв, фолликулярный гиперкератоз («роговые» папулы на боковых поверхностях плеч, предплечий, локтей), хейлит, экзема сосков, складки на передней поверхности шеи. Наблюдается гиперпигментация кожи периорбитальной области, появление складки под нижним веком (линии Денни—Моргана). Отмечается повышенная сухость кожи. Дермографизм белый стойкий или смешанный. Зуд выраженный, постоянный, реже — приступообразный. Нередко у подростков и взрослых преобладает лихеноидная форма заболевания, которая характеризуется сухостью, выраженным рисунком, отечностью и инфильтрацией кожных покровов, крупными, сливающимися очагами лихенизации кожи и упорным стойким зудом. Относительно редко наблюдается пруригинозная форма заболевания, для которой характерны высыпания в виде множественных изолированных плотных отечных папул, на вершине которых могут появляться мелкие пузырьки. Очаги поражения могут иметь распространенный характер с преимущественной локализацией на коже конечностей.

Наиболее тяжёлым проявлением атопического дерматита является эритродермия, которая характеризуется универсальным поражением кожных покровов в виде эритемы, инфильтрации, лихенификации, шелушения и сопровождается симптомами интоксикации и нарушением терморегуляции (гипертермия, озноб, лимфаденопатия).

При лабораторном обследовании пациентов с атопическим дерматитом могут быть выявлены эозинофилия периферической крови, повышение содержания общего и аллергенспецифических IgE в сыворотке крови.

Стадии болезни. Стадия обострения или выраженных клинических проявлений характеризуется наличием эритемы, папул, микровезикул, мокнутия, множественных эскориаций, корок, шелушения; зуда разной степени интенсивности.

Стадии ремиссии:

- при неполной ремиссии отмечается значительное уменьшение симптомов заболевания с сохранением инфильтрации, лихенификации, сухости и шелушения кожи, гипер- или гипопигментации в очагах поражения;
- полная ремиссия характеризуется отсутствием всех клинических симптомов заболевания [18].

Распространённость кожного процесса. При ограниченно-локализованном процессе площадь поражения не превышает 10% кожного покрова.

При распространённом процессе площадь поражения составляет от 10 до 50% кожного покрова.

При диффузном процессе площадь поражения составляет более 50% кожного покрова.

Степень тяжести атопического дерматита. Лёгкое течение заболевания характеризуется преимущественно ограниченно-локализованными проявлениями кожного процесса, незначительным кожным зудом, редкими обострениями (реже 1–2 раз в год), продолжительностью рецидива до 1 месяца, преимущественно в холодное время года. Длительность ремиссии составляет 8–10 месяцев и более. Отмечается хороший эффект от проводимой терапии.

При среднетяжёлом течении отмечается распространённый характер поражения. Частота обострений — 3–4 раза в год с увеличением их продолжительности. Длительность ремиссий составляет 2–3 месяца. Процесс приобретает упорное течение с незначительным эффектом от проводимой терапии.

При тяжёлом течении заболевания кожный процесс носит распространённый или диффузный характер с длительными обострениями, редкими и непродолжительными ремиссиями (частота обострений — 5 раз в год и более, длительность ремиссии 1–1,5 месяца). Лечение приносит кратковременное и незначительное улучшение. Отмечается выраженный зуд, приводящий к нарушению сна [18].

Осложнённые формы атопического дерматита. Течение атопического дерматита часто осложняется присоединением вторичной инфекции (бактериальной, микотической или вирусной). Эта особенность, свойственная пациентам с атопическим дерматитом, отражает нарушение противомикробной защиты, обусловленное нарушением синтеза антимикробных пептидов и эпидермального барьера.

1. Наиболее частое инфекционное осложнение атопического дерматита — присоединение вторичной бактериальной инфекции. Оно протекает в виде стрепто- и/или стафилодермии с характерными кожными проявлениями на фоне обострения атопического дерматита. Пиококковые осложнения проявляются в виде различных форм пиодермии — остиофолликулитов, фолликулитов, вуль-

гарного, реже стрептококкового импетиго, иногда фурункулов.

2. Разнообразная микотическая инфекция (дерматофиты, дрожжеподобные, плесневые и другие виды грибов) также часто осложняет течение атопического дерматита, приводит к более продолжительным обострениям, отсутствию улучшения или к ухудшению состояния. Заболевание приобретает персистирующий характер. Наличие микотической инфекции может изменить клиническую картину атопического дерматита: появляются очаги с чёткими фестончатыми, несколько приподнятыми краями, часто рецидивируют заеды (хейлит), отмечаются поражения заушных, паховых складок, ногтевого ложа, гениталий.

3. Пациенты с атопическим дерматитом, независимо от остроты процесса, склонны к поражению вирусной инфекцией (чаще вирусом простого герпеса, вирусом папилломы человека, вирусом контагиозного моллюска). Герпетическая суперинфекция может привести к редкому, но тяжёлому осложнению — герпетической экземе Капоши. Заболевание характеризуется распространёнными пузырьковыми высыпаниями, сильным зудом, повышением температуры, быстрым присоединением пиококковой инфекции. Возможно поражение центральной нервной системы, глаз, развитие сепсиса.

4. Доброкачественная лимфаденопатия, как правило, связана с обострениями атопического дерматита и проявляется увеличением лимфатических узлов в шейной, подмышечной, паховой и бедренной областях. Величина узлов может варьировать, они подвижны, эластичной консистенции, безболезненны. Доброкачественная лимфаденопатия проходит самостоятельно при улучшении состояния либо на фоне проводимого лечения. Сохраняющееся, несмотря на уменьшение активности заболевания, выраженное увеличение лимфатических узлов требует проведения диагностической биопсии для исключения лимфопролиферативного заболевания.

5. Осложнения атопического дерматита со стороны глаз проявляются в виде рецидивирующих кератоконъюнктивитов, сопровождающихся зудом. В тяжёлых случаях хронический конъюнктивит может прогрессировать в эктропион и вызывать постоянное слезотечение. Возможно формирование ранней катаракты, как правило, связанное с частым использованием топических стероидов в периорбитальной зоне.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний); медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Рекомендуется для диагностики атопического дерматита пациентам всем возрастным групп ис-

пользовать диагностические критерии J.M. Hanifin и G. Rajka [19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Для постановки диагноза атопического дерматита необходимо сочетание трёх основных и не менее трёх дополнительных критериев.

Выделяют основные и дополнительные диагностические критерии J.M. Hanifin и G. Rajka.

Основные диагностические критерии (3 или более):

- кожный зуд;
- типичная морфология и локализация поражения кожи: у детей первых лет жизни — покраснение и высыпания на лице и разгибательных поверхностях конечностей, у детей более старшего возраста и взрослых лиц — лихенификация и расчёсы в области сгибов конечностей;
- хроническое рецидивирующее течение;
- наличие атопических заболеваний у пациента или его родственников.

Дополнительные диагностические критерии (3 или более):

- сухость кожи (ксероз);
- гиперлинеарность ладоней («складчатые») и подошв или фолликулярный гиперкератоз;
- повышение содержания общего и специфических IgE в сыворотке крови;
- начало заболевания в раннем детском возрасте (до 2 лет);
- склонность к кожным инфекциям (*S. aureus*, *H. simplex*);
- локализация кожного процесса на кистях и стопах;
- экзема сосков;
- хейлит;
- рецидивирующие конъюнктивиты;
- симптом Денни—Моргана (дополнительная складка нижнего века);
- кератоконус;
- передняя субкапсулярная катаракта;
- гиперпигментация кожи периорбитальной области;
- бледность/эритема лица;
- себорейная экзема;
- складки на передней поверхности шеи;
- зуд при повышенном потоотделении;
- обострение процесса и усиление зуда под влиянием провоцирующих факторов (шерстяная одежда, мыло, аллергены, ирританты, пищевые продукты, эмоциональный стресс и т.д.);
- перифолликулярная акцентуация;
- непереносимость пищи;
- сезонность обострений (ухудшение в холодное время года и улучшение летом);
- белый дермографизм.

Дифференциальный диагноз атопического дерматита проводят с Т-клеточной лимфомой кожи, хронической экземой, аллергическим и ир-

ритантным контактным дерматитом, себорейным дерматитом, нуммулярной экземой, чесоткой, псориазом, ихтиозом, педикулезом красным волосяным отрубевидным, дерматофитией, иммунодефицитными состояниями (X-сцепленный синдром Вискотта—Олдрича, синдром гипериммуноглобулинемии E) и др.

У детей атопический дерматит следует дифференцировать со всеми вышеперечисленными заболеваниями, а также с пелёночным дерматитом.

2.1. Жалобы и анамнез

Зуд является постоянным симптомом заболевания во всех возрастных периодах [20]. Зуд, по J.M. Hanifin и G. Rajka, относится к основным диагностическим критериями атопического дерматита.

Рекомендуется оценивать характер течения заболевания; сроки начала заболевания; наличие атопических заболеваний как у пациента, так и его родственников; сезонность обострений; факторы, провоцирующие обострения дерматита, а также обращать внимание на склонность пациента к развитию бактериальных, вирусных и грибковых инфекций кожи [20].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Оценивается соответствие данных анамнеза основным и дополнительным диагностическим критериям атопического дерматита по J.M. Hanifin и G. Rajka.

2.2. Физикальное обследование

Для постановки диагноза основным является проведение визуального осмотра кожных покровов пациента. (Проявления заболевания подробно описаны в разделе «Клиническая картина»).

2.3. Лабораторные диагностические исследования

Рекомендуется всем пациентам общий (клинический) анализ крови развёрнутый для диагностики заболеваний и состояний, являющихся противопоказаниями к проведению системной терапии атопического дерматита и для контроля безопасности проводимой системной терапии циклоспорином**¹ [21].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Контроль показателей общего (клинического) анализа крови необходим во время терапии циклоспорином**, так как циклоспорин** может вызвать развитие нежелательных явлений — лейкопении, анемии, тромбоцитопении [21].

Рекомендуется анализ крови биохимический общетерапевтический пациентам для диагностики заболеваний и состояний, являющихся противопо-

показанием к проведению системной терапии атопического дерматита и для контроля безопасности проводимой системной терапии циклоспорином** [21].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Контроль показателей анализа крови биохимического общетерапевтического необходим во время терапии циклоспорином**, так как циклоспорин** может вызвать развитие нежелательных явлений — увеличение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови, гиперлипидемию, гиперурикемию, гиперкалиемию, гипомагниемию, гипергликемию. Циклоспорин** может также вызывать дозозависимое обратимое увеличение концентрации билирубина в плазме крови и активности ферментов печени. Возможно гепатотоксическое действие циклоспоринона** с развитием холестаза, желтухи, гепатита и печёночной недостаточности [21].

Рекомендуется общий (клинический) анализ мочи пациентам для диагностики заболеваний и состояний, являющихся противопоказаниями к проведению системной терапии атопического дерматита и для контроля безопасности проводимой системной терапии циклоспорином** [21].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Контроль показателей общего (клинического) анализа мочи необходим во время терапии циклоспорином**, так как циклоспорин** может вызвать токсическое поражение почек, и, кроме того, обладая иммуносупрессивным действием, он может способствовать развитию инфекционных поражений почек и мочевыводящих путей [21].

Рекомендуется пациентам в случае отсутствия достаточного для установления диагноза атопического дерматита числа диагностических критериев исследование уровня общего иммуноглобулина E в крови [20].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Повышение содержания общего IgE в сыворотке крови является дополнительным диагностическим критерием атопического дерматита [20] и коррелирует с тяжестью заболевания.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

Не применяются.

2.5. Иные диагностические исследования

Рекомендуется патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала кожи для дифференциальной диагностики в случае наличия у пациента клинических признаков общих с другими заболеваниями кожи [23].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5).

¹ ** Препараты для медицинского применения, внесённые в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.

Комментарий. В случае диагностики атопического дерматита у взрослых пациентов проводится дифференциальная диагностика с Т-клеточными лимфомами кожи или другими дерматозами. При атопическом дерматите наблюдается различной степени выраженности акантоз с удлинением эпидермальных выростов и их разветвлением. Могут обнаруживаться участки паракератоза, экзоцитоз. В дерме обнаруживаются периваскулярный или сливающийся лимфогистиоцитарный инфильтрат; при хроническом течении инфильтрация незначительная, преобладает фиброз.

Рекомендуется проведение аллергологического обследования пациентам с атопическим дерматитом с семейным и/или личным анамнезом аллергических заболеваний — пищевой аллергии, аллергического ринита, бронхиальной астмы, а также с указанием на обострение заболевания при контакте с аллергенами [245–251, 258–260].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Проведение аллергологического обследования необходимо для подтверждения аллергической природы атопического дерматита, выявления причинно-значимых аллергенов с целью выработки рекомендаций по образу жизни, питанию и определения целесообразности проведения аллергенспецифической иммунотерапии. Аллергологическое обследование может проводиться методом кожного тестирования с небактериальными аллергенами (накожные исследования реакции на аллергены; определение уровня аллергенспецифических IgE-антител в сыворотке крови, проведение провокационных тестов). Выбор метода аллергологического обследования определяется доступностью и оснащённостью аллергологического кабинета и наличием/отсутствием противопоказаний к проведению кожного тестирования (обострение заболевания, необходимость приёма антигистаминных препаратов).

Рекомендуется проведение накожных исследований реакции на аллергены с бытовыми, пыльцевыми, эпидермальными, грибковыми и пищевыми аллергенами для диагностики [22, 253, 255–257].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Объём обследования определяет врач аллерголог-иммунолог. Кожные пробы проводят в условиях аллергологического кабинета специально обученная медицинская сестра и врач аллерголог-иммунолог. Наиболее часто применяют prick-тесты (тесты уколом) или скарификационные тесты. Результаты тестирования с аллергенами соотносят с результатами отрицательного и положительного тест-контроля.

Рекомендуется пациентам с атопическим дерматитом при наличии противопоказаний или иных причин, препятствующих проведению кожного тестирования, при сомнительных результатах кож-

ного тестирования, расхождении данных, полученных при сборе анамнеза, с результатами кожного тестирования исследование уровня аллергенспецифических IgE-антител к пыльцевым, бытовым, эпидермальным, грибковым и пищевым аллергенам [245–250].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Определение уровня аллергенспецифических IgE-антител в сыворотке особенно важно при неубедительных результатах кожных проб либо при невозможности их постановки (например, в период обострения аллергического заболевания или наличия иных противопоказаний). На достоверность результата влияет используемая тест-система, которая может иметь невысокую чувствительность и специфичность, что в свою очередь отражается как в ложноположительном, так и в ложноотрицательном результате. Компонентная (молекулярная) диагностика используется для картирования аллергенной сенсibilизации пациента на молекулярном уровне с применением очищенных натуральных или рекомбинантных аллергенных молекул вместо экстрактов аллергенов. Этот метод может быть использован при расхождении данных анамнеза, результатов накожных исследований реакций на аллергены и результатов определения специфических IgE-антител к экстрактам аллергенов, а также при наличии указаний на пищевую анафилаксию, перекрёстную пищевую аллергию и при неэффективности аллергенспецифической иммунотерапии.

Рекомендуется при необходимости дополнительной количественной оценки степени тяжести атопического дерматита определять общую оценку заболевания исследователем (IGA) (Приложение Г1) [24].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Рекомендуется при необходимости дополнительной количественной оценки степени тяжести атопического дерматита использовать индекс SCORAD (Приложение Г2) [6, 25, 26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий. SCORAD является интегральным показателем, включающим балльную оценку шести объективных симптомов (эритема, отёк/папулёзные элементы, корки/мокнутые, эксфолиации, лихенификация/шелушение, сухость кожи) и двух субъективных показателей (интенсивность зуда и выраженность нарушений сна).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Консервативное лечение

Рекомендуются всем пациентам с атопическим дерматитом, независимо от степени тяжести, увлажняющие и смягчающие средства (эмоленты) наружно [27–37].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Эмоленты могут использоваться в форме лосьонов, кремов, мазей, моющих средств, средств для ванн. Выбор препарата и его формы осуществляется индивидуально с учётом предпочтений пациента, индивидуальных особенностей кожи, сезона, климатических условий.

Пациентам с атопическим дерматитом необходимо постоянно, часто и в больших количествах использовать увлажняющие и смягчающие средства (не менее 3–4 раз в день) как самостоятельно, так и после водных процедур [38–40]. Однако есть указания, что нанесение эмолентов без принятия ванны имеет более продолжительное действие [40].

Наиболее выраженный эффект увлажняющих и смягчающих препаратов наблюдается при их постоянном использовании в виде крема, мази, масла для ванны и заменителей мыла. Выбор препарата и его формы осуществляется индивидуально с учётом предпочтений пациента, индивидуальных особенностей кожи, сезона, времени года, климата. Они не должны иметь запаха, цвета и содержать консерванты. Средства на масляной основе (более жирные) можно использовать в холодное время года, а летом следует применять кремы и гели с высоким содержанием воды. Лосьоны отличаются более высоким содержанием воды, которая может испаряться, поэтому их не следует применять у пациентов с выраженным ксерозом.

Для достижения клинического эффекта необходимо использовать достаточный объём смягчающих препаратов (у взрослого с распространённым поражением кожи расходуется до 600 граммов в неделю, у ребенка — до 250 граммов в неделю) [28].

Наружная терапия

Пациентам при атопическом дерматите лёгкой, средней и тяжёлой степени тяжести рекомендуется наружная терапия глюкокортикоидами, применяемыми в дерматологии, препаратами для лечения дерматита, кроме глюкокортикоидов [41, 42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. При лёгком течении атопического дерматита предпочтительно применение низко- и умеренно активных глюкокортикоидов, применяемых в дерматологии, а при среднетяжёлом и тяжёлом течении атопического дерматита целесообразно применение активных и высокоактивных глюкокортикоидов, применяемых в дерматологии, в минимальных эффективных дозах (Приложение Г3). Для быстрого лечения обострения атопического дерматита воз-

можно использование средств для наружной терапии и эмолентов с применением влажных повязок. Сначала на поражённые участки кожи наносят наружные средства (глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии и/или эмоленты), затем накладывают влажную хлопчатобумажную или марлевую салфетку, а затем сухую наружную повязку [43–45]. Следует соблюдать осторожность при использовании глюкокортикоидов средней и высокой силы действия, применяемых в дерматологии, с использованием влажных повязок в связи с риском угнетения функции надпочечников [45, 46].

Рекомендуются для наружной терапии пациентов с атопическим дерматитом глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии:

- клобетазол 0,05% крем для наружного применения, 0,05% мазь для наружного применения (наносить тонким слоем на поражённые участки кожи 1–2 раза в сутки в течение 3–4 недель) [47–51].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Противопоказанием к назначению препарата клобетазол является детский возраст до 12 лет;

- или бетаметазон** 0,05% мазь для наружного применения наносить на поражённый участок кожи тонким слоем 1–2 раза в сутки, слегка втирая, в течение 2–4 недель [52, 53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Противопоказанием к назначению препарата бетаметазон** 0,05% мазь для наружного применения является детский возраст до 1 года;

- или бетаметазон** 0,05% крем для наружного применения 1 раз в сутки (наносить взрослым пациентам с атопическим дерматитом на поражённый участок кожи тонким слоем 1–2 раза в сутки, слегка втирая, в течение 2–4 недель) [54, 55].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий. Противопоказанием к назначению препарата бетаметазон** 0,05% крем для наружного применения является детский возраст до 1 года;

- или триамцинолон 0,1% мазь для наружного применения наносить тонким слоем на поражённые участки кожи 2–3 раза в сутки в течение 2–4 недель. Возможно использование окклюзионной повязки [56–58].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Противопоказанием к назначению препарата триамцинолон 0,1% мазь для наружного применения является детский возраст до 2 лет;

- или флутиказон 0,05% крем для наружного применения, 0,005% мазь для наружного применения наносить 1 или 2 раза в сутки тонким слоем

в количестве, не большем чем необходимо для покрытия всего поражённого участка, и осторожно втирать в течение 2–4 недель [59–61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. *Противопоказанием к назначению мази флутиказон является детский возраст до 6 месяцев, крема флутиказон — детский возраст до 1 года;*

- или мометазон** крем 0,1% , мазь 0,1% тонким слоем наносить на поражённые участки кожи 1 раз в сутки в течение 2–4 недель [51, 62–69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. *Противопоказанием к назначению препарата мометазон** является детский возраст до 2 лет;*

- или метилпреднизолона ацепонат 0,1% крем, мазь, эмульсия для наружного применения (наносить 1 раз в сутки тонким слоем на поражённые участки кожи в течение 2–4 недель) [70–74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. *Противопоказанием к назначению крема, мази, эмульсии для наружного применения метилпреднизолона ацепоната является детский возраст до 4 месяцев;*

- или алклометазон крем 0,05%, мазь 0,05% наносить пациентам с atopическим дерматитом детского возраста на поражённые участки кожи равномерным слоем 2–3 раза в сутки в течение 2–4 недель. У детей и в период долечивания возможно использовать препарат 1 раз в сутки [75–79].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. *Противопоказанием к назначению алклометазона 0,05% крема, 0,05% мази для наружного применения является детский возраст до 6 месяцев;*

- или гидрокортизон** 0,1% крем для наружного применения, 0,1% мазь для наружного применения, 0,1% эмульсия для наружного применения наносить на поражённые участки кожи тонким слоем не чаще 2 раз в сутки в течение 2–4 недель [80–87].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. *Возможно применение 0,1% крема, мази и эмульсии гидрокортизона с 6-месячного возраста;*

- или гидрокортизон** 1% мазь для наружного применения пациентам с atopическим дерматитом детского возраста наносить на поражённые участки кожи тонким слоем 1–3 раза в сутки в течение 2–4 недель [88–90].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. *Противопоказанием к назначению мази 1% является детский возраст до 2 лет;*

- или преднизолон** 0,5% мазь для наружного применения наносить тонким слоем на поражённые участки кожи 1–3 раза в сутки [91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. *Противопоказанием к назначению преднизолона** 0,5% мази для наружного применения является детский возраст до 1 года. Длительность применения не должна превышать 14 дней.*

Рекомендуются пациентам со средней тяжестью течения и тяжёлой формой atopического дерматита препараты для лечения дерматита, кроме глюкокортикоидов:

- такролимус** взрослым 0,03% мазь для наружного применения или 0,1% мазь для наружного применения, детям старше 2 лет — 0,03% мазь для наружного применения (наносить 2 раза в сутки тонким слоем на поражённые участки кожи) [85, 92–110].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. *Продолжительность лечения по данной схеме не должна превышать трёх недель. В дальнейшем частота применения уменьшается до одного раза в сутки, лечение продолжается до полного регресса очагов поражения. При отсутствии положительной динамики в течение 14 дней необходима повторная консультация врача для уточнения дальнейшей тактики терапии. Через 12 месяцев поддерживающей терапии (при использовании такролимуса** 2 раза в неделю) следует временно отменить препарат и затем рассмотреть вопрос о необходимости продолжения поддерживающей терапии.*

*Такролимус** применяется для лечения atopического дерматита (средней степени тяжести и тяжёлых форм) в случае его резистентности к иным средствам наружной терапии или наличия противопоказаний к таковым. Применение 0,1% мази такролимус** противопоказано детям до 16 лет. Противопоказанием к назначению 0,03% мази такролимус** является детский возраст до 2 лет.*

*Во время применения такролимуса** следует избегать попадания на кожу солнечных лучей, посещения солярия, ультрафиолетового облучения кожи УФ-лучами В или А, ПУВА-терапии;*

- или пимекролимус** 1% крем для наружного применения 2 раза в сутки взрослым и детям старше 3 месяцев (наносить на поражённую поверхность тонким слоем) [92, 111–119].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. *Пимекролимус** крем для наружного применения показан как для кратковременного, так и длительного лечения atopического дерматита лёгкой и средней степени тяжести у взрослых, под-*

ростков и детей (от 3 месяцев). Возможно длительное применение по интермиттирующей схеме (1 раз в неделю или реже). Противопоказанием к назначению пимекролимуса** является детский возраст до 3 месяцев.

Препарат назначают 2 раза в сутки на поражённые участки кожи любых частей тела, включая голову, лицо, шею, области опрелостей. Особенно показан для чувствительных участков кожи [119]. При первых признаках рецидива атопического дерматита терапию следует возобновить. Если симптомы заболевания сохраняются в течение 6 недель, следует провести повторную оценку состояния пациента. Не запрещён беременным и кормящим.

Во время применения пимекролимуса** следует избегать попадания на кожу солнечных лучей, посещения солярия, ультрафиолетового облучения кожи УФ-лучами В или А, ПУВА-терапии.

Рекомендуется пиритион цинк для местного применения пациентам с атопическим дерматитом детского возраста:

- крем 0,2% наносят тонким слоем на поражённые участки кожи 2 раза в сутки детям с 1 года, возможно применение под окклюзионную повязку;
- аэрозоль 0,2% детям с 1 года в случаях выраженного мокнутия распыляют с расстояния 15 см 2–3 раза в сутки [120–122].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Курс лечения при атопическом дерматите — 3–4 недели.

Рекомендуется в случае наличия у пациентов выраженной инфильтрации высыпания:

- нафталанская нефть линимент 10% (наносить тонким слоем, не втирая, на поражённые участки кожи 2 раза в сутки) [123].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Обладает противовоспалительным, противозудным, дезинфицирующим и заживляющим эффектом.

Системная терапия для уменьшения интенсивности зуда

Рекомендуются пациентам для уменьшения интенсивности зуда:

- клемастин 1 мг, перорально взрослым и детям старше 12 лет по 1 таблетке (1 мг) утром и вечером в течение 7–10 дней. В случаях, трудно поддающихся лечению, суточная доза может составлять до 6 таблеток (6 мг); детям в возрасте 6–12 лет — по 1/2–1 таблетке перед завтраком и на ночь [91, 124, 125].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Клемастин в форме таблеток противопоказан в возрасте до 6 лет;

- или хлоропирамин** 25 мг перорально, детям в возрасте от 1 месяца до 12 месяцев — по 6,25 мг (1/4 таблетки) 2–3 раза в сутки в растёртом до порошка состоянии вместе с детским питанием; детям в возрасте от 1 года до 6 лет — по 8,3 мг (1/3 таблетки) 2–3 раза в сутки; детям в возрасте от 7 до 14 лет — по 12,5 мг (1/2 таблетки) 2–3 раза в сутки; детям в возрасте старше 14 лет и взрослым — по 1 таблетке 3–4 раза в сутки (75–100 мг в сутки) [126–130].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Хлоропирамин** в форме таблеток противопоказан в зависимости от производителя лекарственного препарата в возрасте до 6 месяцев или до 14 лет;

- или хифенадин 10 мг, 25 мг, 50 мг, взрослым по 25–50 мг 2–4 раза в сутки; детям в возрасте от 3 до 7 лет — по 10 мг перорально 2 раза в сутки, детям в возрасте от 7 до 12 лет — по 10–15 мг перорально 2–3 раза в сутки, детям в возрасте старше 12 лет и взрослым — по 1 таблетке 25 мг перорально 2–3 раза в сутки в течение 10–15 дней [91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Противопоказанием к назначению хифенадина в форме таблеток является детский возраст до 3 лет (для дозировки 10 мг), детский возраст до 18 лет (для дозировки 50 мг);

- или лоратадин** сироп, таблетки 10 мг, детям в возрасте от 2 до 12 лет с массой тела менее 30 кг — 5 мг (5 мл) 1 раз в сутки перорально, при массе тела более 30 кг — 10 мг (10 мл) 1 раз в сутки; детям в возрасте старше 12 лет и взрослым — 10 мг (10 мл) 1 раз в сутки перорально в течение 14–28 дней, в возрасте от 2 до 12 лет — 5 мг (5 мл) 1 раз в сутки перорально; детям в возрасте старше 12 лет и взрослым — 10 мг (10 мл) 1 раз в сутки перорально 1 раз в сутки в течение 14–18 дней [131–133].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2);

- или цетиризин** капли для приема внутрь 10 мг/мл, таблетки 10 мг — детям в возрасте от 6 до 12 месяцев (только по назначению врача и под строгим медицинским контролем) — 2,5 мг (5 капель) перорально 1 раз в сутки, детям в возрасте от 1 года до 2 лет — 2,5 мг (5 капель) перорально 1–2 раза в сутки, детям в возрасте от 2 до 6 лет — 2,5 мг (5 капель) перорально 2 раза в сутки или 5 мг (10 капель) перорально 1 раз в сутки, детям в возрасте старше 6 лет и взрослым — 5 мг перорально 1 раз в сутки в течение 14–28 дней [134–138].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. *Цетиризин** в форме таблеток противопоказан в возрасте до 6 лет, цетиризин** в форме капель для приёма внутрь противопоказан в возрасте до 6 месяцев или до 1 года в зависимости от производителя;*

- или левоцетиризин 5 мг — детям в возрасте старше 6 лет и взрослым — 5 мг перорально 1 раз в сутки в течение 14–28 дней [139–143].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. *Противопоказанием к назначению левоцетиризина является детский возраст до 6 лет.*

Рекомендуется пациентам с выраженным зудом [123]:

- клемастин раствор для инъекций внутримышечно взрослым 2 мг (2 мл) 2 раза в сутки (утром и вечером); детям — 0,025 мг на кг массы тела в сутки внутримышечно, разделяя на 2 инъекции; в течение 5–7 дней.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. *Противопоказанием к назначению клемастина в форме раствора для инъекций является детский возраст до 1 года;*

- или хлоропирамин** раствор для инъекций детям в возрасте от 1 месяца до 1 года по 5 мг (0,25 мл раствора) внутримышечно 1 раз в сутки; детям в возрасте от 1 года до 6 лет — по 10 мг (0,5 мл раствора) внутримышечно 1 раз в сутки; детям в возрасте от 6 до 14 лет — по 10–20 мг (0,5–1 мл раствора) внутримышечно 1 раз в сутки; детям в возрасте старше 14 лет и взрослым — по 20–40 мг (1–2 мл раствора) внутримышечно 1 раз в сутки в течение 5–7 дней [123].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. *Хлоропирамин** в форме раствора для инъекций противопоказан новорождённым.*

Терапия пациентов с атопическим дерматитом средней и тяжёлой степени тяжести

Физиотерапевтическое лечение

Рекомендуется пациентам с атопическим дерматитом средней и тяжёлой степени тяжести ультрафиолетовое облучение кожи (фототерапия) [144–158]:

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. *Перед назначением фототерапии пациентам с атопическим дерматитом для выявления противопоказаний рекомендуется комплекс лабораторных исследований, включающий общий (клинический) анализ крови, общий анализ мочи, анализ крови биохимический общетерапевтический, консультация врача-терапевта или врача-педиатра, врача-эндокринолога, врача акушера-гинеколога (для женщин). По показаниям рекомендуют обследование у других специалистов [159–164].*

Рекомендуются пациентам с атопическим дерматитом средней и тяжёлой степени тяжести:

- узкополосная средневолновая ультрафиолетовая УФВ-311 терапия с длиной волны 311 нм взрослым пациентам с атопическим дерматитом [144–146].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

- или узкополосная средневолновая ультрафиолетовая УФВ-311 терапия с длиной волны 311 нм детям с атопическим дерматитом [147, 148].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. *Данные о применении фототерапии в детском возрасте ограничены, ввиду чего необходимо соблюдать осторожность при использовании. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия назначается детям от 5 лет и старше. При назначении узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии необходимо учитывать психоэмоциональные особенности ребёнка, общее состояние, способность самостоятельно находиться в кабине и выполнять требований медицинского персонала;*

- или ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона (УФА-1 терапия, длина волны 340–400 нм) взрослым [149–153].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. *Ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона противопоказана детям до 18 лет;*

- или селективная фототерапия (широкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия (УФВ терапия с длиной волны 280–320 нм) взрослым пациентам с атопическим дерматитом [154].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. *Данные о применении фототерапии в детском возрасте ограничены.*

Рекомендуется при отсутствии эффекта от лечения другими методами фототерапии, а также наличии очагов поражения с выраженной инфильтрацией кожи взрослым:

- фотохимиотерапия с внутренним применением фотосенсибилизаторов (ПУВА) [155–158].

Комментарий. *Для выявления противопоказаний к ПУВА-терапии следует провести комплекс лабораторных исследований, включающий общий (клинический) анализ крови, общий (клинический) анализ мочи, анализ крови биохимический общетерапевтический, консультацию врача-терапевта, врача-эндокринолога, врача-офтальмолога, врача акушера-гинеколога (для женщин).*

Многокурсовое применение метода ПУВА-терапии может повышать риск злокачественных новообразо-

ваний кожи. ПУВА-терапия противопоказана лицам до 18 лет.

Системная терапия

Рекомендуется пациентам детского возраста в возрасте от 6 лет и старше при atopическом дерматите средней и тяжёлой степени тяжести и при отсутствии противопоказаний:

- дупилумаб** 200 или 300 мг раствор для подкожного введения. Для пациентов с массой тела от 15 до <30 кг начальная доза 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 4 недели; для пациентов с массой тела от 30 до <60 кг начальная доза 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели; для пациентов с массой тела 60 кг и более начальная доза 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели [165–168].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Противопоказанием к назначению дупилумаба** больным atopическим дерматитом является детский возраст до 6 лет.

Рекомендуется взрослым пациентам при atopическом дерматите средней и тяжёлой степени тяжести и при отсутствии противопоказаний:

- дупилумаб** 300 мг раствор для подкожного введения в начальной дозе 600 мг (2 инъекции по 300 мг в разные места для инъекций), далее по 300 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно [169–175].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. Дупилумаб** может применяться в монотерапии или одновременно с atopическими лекарственными препаратами. Инъекцию препарата может делать себе либо сам пациент, либо лицо, ухаживающее за ним. Необходимо до начала применения дупилумаба** обучить пациентов и/или ухаживающих за ними лиц подготовке и проведению инъекции препарата согласно указаниям в инструкции по медицинскому применению. Дупилумаб** также может применяться у пациентов с сочетанием среднетяжёлого и тяжёлого atopического дерматита с тяжёлой бронхиальной астмой.

Эффективность дупилумаба** в лечении пациентов с atopическим дерматитом подтверждена результатами клинических исследований SOLO 1, SOLO 2, CHRONOS и CAFÉ [169–171]. Тяжесть atopического дерматита, оцениваемая по индексу EASI (Eczema Area and Severity Index), на фоне терапии дупилумабом** в режиме 1 инъекция каждые 2 недели на 16-й неделе уменьшилась на 75% и более (EASI75) у 44–51% пациентов, не получавших наружную терапию. В случае если терапия дупилумабом** в режиме

1 инъекция каждые 2 недели сопровождалась наружной терапией глюкокортикоидами, применяемыми в дерматологии, то эффективность лечения была еще на 10–20% выше, чем монотерапия дупилумабом**, и на 16-й неделе лечения тяжесть atopического дерматита по EASI уменьшилась на 75% и более (EASI75) у 69% пациентов с atopическим дерматитом, получавших лечение дупилумабом** и глюкокортикоидами, применяемыми в дерматологии. Уменьшение зуда у пациентов отмечалось уже на 2-й неделе терапии, и на 16-й неделе терапии отмечено уменьшение зуда в среднем на 53,9%. К 52-й неделе терапии эффект сохранялся, и уменьшение тяжести atopического дерматита на 75% и более по сравнению с исходным уровнем (EASI75) отмечено у 65% пациентов с atopическим дерматитом, получавших дупилумаб** 1 инъекцию каждые 2 недели и наружную терапию глюкокортикоидами, применяемыми в дерматологии [169–171].

Рекомендуется при тяжёлом течении atopического дерматита у взрослых и при отсутствии противопоказаний:

- циклоспорин** в начальной дозе 2,5–3 мг на кг массы тела в сутки в 2 приёма с 12-часовым интервалом. При необходимости доза препарата может быть увеличена до максимальной — 5 мг на кг массы тела в сутки — в зависимости от индивидуального состояния пациента. При достижении положительного результата дозу необходимо постепенно снижать до полной отмены [176–181].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. В число противопоказаний для назначения циклоспорина** входит детский возраст до 18 лет для всех показаний, не связанных с трансплантацией за исключением нефротического синдрома.

Степень тяжести atopического дерматита уменьшается на 50% через 6–8 недель непрерывного лечения циклоспорином**. У пациентов, которые получают более высокую начальную дозу препарата (4–5 мг/кг/сут), наступает более быстрое улучшение — через 2 недели (снижение тяжести на 40%), чем у пациентов, получавших более низкую начальную дозу (2,5–3 мг/кг/сут; снижение тяжести на 22%). Однако через 6–8 недель терапии циклоспорином** не было различия в ответе между пациентами, получавшими препарат в более высоких и в более низких дозах, однако те пациенты, кто получал более высокую дозу препарата, сообщали о большем количестве побочных эффектов, связанных с циклоспорином** [181, 182]. Длительность непрерывной терапии циклоспорином** предлагается ограничить 2 годами [183].

Пациентам с тяжёлым течением atopического дерматита **рекомендуются** кортикостероиды системного действия перорально по схеме в течение первых 2–3 дней [6, 184]:

- метилпреднизолон** 16–20 мг 1 раз в сутки после завтрака или преднизолон** 20–25 мг после завтрака и 5 мг после обеда; далее 1 раз в сутки после завтрака в течение последующих 2–3 дней;
- метилпреднизолон** 12 мг или преднизолон** 15 мг; далее 1 раз в сутки после завтрака в течение последующих 2–3 дней;
- метилпреднизолон** 8 мг или преднизолон** 10 мг 1 раз в сутки, далее 1 раз в сутки после завтрака с последующей отменой препарата;
- метилпреднизолон** 4 мг или преднизолон** 5 мг [91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. При необходимости прием кортикостероидов системного действия можно продолжить еще в течение 2–3 дней 1 раз в день после завтрака: метилпреднизолон** 2 мг или преднизолон** 2,5 мг.

Лечение осложнённого атопического дерматита

Рекомендуются для лечения атопического дерматита, осложнённого вторичной инфекцией, антибиотики и противомикробные средства, применяемые в дерматологии:

- фузидовая кислота, 2% крем для наружного применения или 2% мазь для наружного применения (наносить на инфицированные очаги поражения 3 раза в сутки в течение 7–14 дней) [185–188].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4);

- или бацитрацин + неомицин 250 МЕ/г + 5000 МЕ/мг наружно (наносить на инфицированные очаги поражения 2–3 раза в сутки в течение 7–14 дней) [189, 190].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5);

- или мупироцин 2% мазь для наружного применения (наносить на инфицированные очаги поражения 2–3 раза в сутки не более 10 дней) [191, 192].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2);

- или эритромицин мазь для наружного применения (10000 ЕД/г) наружно (наносить на инфицированные очаги поражения 2–3 раза в сутки 7–14 дней) [193].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5);

- или сульфатазол серебра крем для наружного применения 2% (наносить на инфицированные очаги поражения 2–3 раза в сутки 7–14 дней) [193, 194].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. Антибактериальные препараты используются для наружного применения при локализованных формах вторичной инфекции [195, 196].

Рекомендуется при наличии признаков вторичного инфицирования использовать короткими курсами (обычно в течение 1 недели) глюкокортикоиды в комбинации с антибиотиками или глюкокортикоиды в комбинации с другими препаратами:

- гидрокортизон + окситетрациклин мазь, аэрозоль наружно на инфицированные очаги поражения 1–3 раза в сутки в течение 7 дней [91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5);

- или тетрациклин + триамцинолон аэрозоль для наружного применения (орошать струей аэрозоля инфицированные очаги поражения 1–3 раза в сутки, держа баллон в вертикальном положении, на расстоянии 15–20 см от кожи, в течение 7–10 дней) [197, 198].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3);

- или гидрокортизон + фузидовая кислота крем для наружного применения наружно на инфицированные очаги поражения 3 раза в сутки взрослым и детям в возрасте 2 лет и старше в течение 14 дней [199].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2);

- или бетаметазон + фузидовая кислота крем для наружного применения взрослым пациентам с атопическим дерматитом наружно на инфицированные очаги поражения 2 раза в сутки в течение 7 дней [200].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2);

- или бетаметазон+ гентамицин + клотримазол крем для наружного применения, мазь для наружного применения наружно на инфицированные очаги поражения 2 раза в сутки взрослым и детям в возрасте 2 лет и старше в течение 7–14 дней [91, 201–204].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Для наружного лечения детей предпочтительными являются лекарственные формы в виде крема и монокомпонентные наружные средства: глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии, препараты для лечения дерматита, кроме глюкокортикоидов (такролимус** и пимекролимус**). Многокомпонентные наружные лекарственные препараты — глюкокортикоиды в комбинации с антибиотиками или глюкокортикоиды в комбинации с другими препаратами — показаны только при клиническом и/или лабораторном подтверждении бактериальной и/или грибковой инфекции. Необоснованное применение многокомпонентных наружных препаратов может способствовать развитию у детей дополни-

тельной сенсibilизации к компонентам топического лекарственного средства.

Рекомендуется пациентам с дефектами кожи (трещины, эксфолиации) с целью устранения вторичного инфицирования на местах эксфолиаций и трещин, особенно у детей, антисептики и дезинфицирующие средства или другие лечебные средства (метилтиониния хлорид) 1–2 раза в сутки в течение 5–10 дней [123, 193].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- борная кислота + резорцин + фенол + фуксин раствор для наружного применения (наносить с помощью тампона или стеклянной палочки на поражённые участки кожи 2–4 раза в сутки. После высыхания жидкости на обработанный участок можно наносить мази и пасты) [123, 193].

Комментарий. Не рекомендуется применять препарат борная кислота + резорцин + фенол + фуксин женщинам во время беременности и в период грудного вскармливания;

- или метилтиониния хлорид 1% раствор для местного и наружного применения, [водный] взрослым и детям с момента рождения (раствор наносят с помощью тампона или стеклянной палочки на поражённые участки 2–3 раза в сутки) [123, 193].

Комментарий. Возможно применение водного раствора метилтиониния хлорида во время беременности и грудного вскармливания.

Рекомендуется пациентам с дефектами кожи (трещины, эксфолиации) с целью устранения вторичного инфицирования на местах эксфолиаций и трещин, особенно у детей, антисептики и дезинфицирующие средства или другие лечебные средства (метилтиониния хлорид) 1–2 раза в сутки в течение 5–10 дней [123, 193].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- борная кислота + резорцин + фенол + фуксин раствор для наружного применения (наносить с помощью тампона или стеклянной палочки на поражённые участки кожи 2–4 раза в сутки. После высыхания жидкости на обработанный участок можно наносить мази и пасты) [123, 193].

Комментарий. После высыхания жидкости на обработанный участок можно наносить мази и пасты. Не следует применять препарат борная кислота + резорцин + фенол + фуксин женщинам во время беременности и в период грудного вскармливания;

- или метилтиониния хлорид 1% раствор для местного и наружного применения, [водный] взрослым и детям с момента рождения (раствор наносят с помощью тампона или стеклянной палочки на поражённые участки 2–3 раза в сутки) [121, 190].

Комментарий. Возможно применение водного раствора метилтиониния хлорида во время беременности и грудного вскармливания.

Рекомендуются антибактериальные препараты системного действия для лечения рецидивирующей или распространённой бактериальной инфекции:

- амоксициллин + клавулановая кислота** взрослым и детям старше 12 лет (массой 40 кг и более) таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 250 мг + 125 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки или 875 мг + 125 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 5–14 дней, или таблетки диспергируемые взрослым и детям старше 12 лет (массой 40 кг и более) по 500/125 мг 3 раза в сутки в течение 5–14 дней, детям от 2 до 12 лет или с массой тела менее 40 кг — по 125/31,25 мг или по 250/62,5 мг в дозах, не превышающих 2400/600 мг в сутки, в 3 приёма в течение 5–14 дней [205].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Противопоказанием для назначения таблеток, покрытых плёночной оболочкой, амоксициллин + клавулановая кислота** является детский возраст до 12 лет. Противопоказанием для назначения диспергируемых таблеток амоксициллин + клавулановая кислота** является детский возраст до 1 года;

- или цефуроксим** по 250 мг перорально 2 раза в сутки взрослым и детям в возрасте 3 лет и старше в течение 5–10 дней [206–208].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Противопоказанием для назначения таблеток цефуроксим**, покрытых плёночной оболочкой, является детский возраст до 3 лет;

- или цефтриаксон** по 1–2 г в сутки внутримышечно или внутривенно детям старше 12 лет (желательно в 2 введения через 12 часов), новорождённым до 2 недель — 20–50 мг/кг/сут, детям от 3 недель до 12 лет — 20–80 мг/кг/сут в 2 введения [207].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Цефтриаксон** противопоказан недоношенным детям в возрасте до 41 недели включительно. Цефтриаксон** следует назначать с осторожностью в период грудного вскармливания.

Комментарий. Атопический дерматит часто осложняется развитием бактериальных инфекционных поражений кожи, требующих проведения антибактериальной терапии [209, 210]. До назначения антибактериальных препаратов системного действия следует провести микробиологическое (культуральное) исследование гнойного отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы и с целью идентификации возбудителя и микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого высыпных

элементов кожи на чувствительность к антибактериальным и противогрибковым препаратам.

До получения результатов микробиологического исследования в большинстве случаев начинают лечение антибактериальными препаратами широкого спектра действия, активными в отношении наиболее часто встречающихся возбудителей, в первую очередь *S. aureus*. С высокой эффективностью применяются комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз, цефалоспорины первого или второго поколения, макролиды, у взрослых лиц — фторхинолоны.

Продолжительность терапии антибактериальными препаратами системного действия обычно составляет 7–10 дней.

Рекомендуются противовирусные препараты прямого действия в случае развития у пациентов с атопическим дерматитом герпетической экземы Капоши [211, 212]:

- ацикловир** таблетки 200 мг взрослым и детям от 3 лет внутрь 5 раз в сутки. Курс лечения составляет 5 дней, но может быть продлён при тяжёлых инфекциях.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. В случае диссеминированного процесса, сопровождающегося повышением температуры тела, явлениями тяжёлой интоксикации, необходима госпитализация в стационар с наличием боксированного отделения. В условиях стационара следует проводить внутривенное введение ацикловира. Наружная терапия заключается в использовании антисептиков и дезинфицирующих средств (борная кислота + резорцин + фенол + фукусин, метилтиониния хлорид 1% раствор для местного и наружного применения, [водный] и др.).

В случае поражения глаз следует применять мазь глазную 3% ацикловир**, которая закладывается в нижний конъюнктивальный мешок 5 раз в сутки. Лечение продолжают на протяжении не менее 3 дней после купирования симптомов.

Противопоказанием к назначению ацикловира** в таблетках является детский возраст до 3 лет.

3.2. Иное лечение

Пациентам с наличием сенсibilизации к аллергенам клещей домашней пыли и пылевцевым аллергенам, контакт с которыми вызывает обострение атопического дерматита и/или респираторные проявления — аллергический ринит, бронхиальную астму, **рекомендуется** аллергенспецифическая иммунотерапия аллергенами клещей домашней пыли [6, 213–223]:

- аллергены бытовые раствор для кожного скарификационного нанесения прик-теста и подкожного введения [215–220];
- или аллергены бытовые суспензия для подкожного введения [216];

- или аллергены бытовые капли подъязычные [221–223].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. Показания выбор метода и противопоказания к аллергенспецифической иммунотерапии определяет врач аллерголог-иммунолог. Аллергенспецифическую иммунотерапию назначают только после купирования обострения атопического дерматита с помощью адекватной наружной терапии, а также санации очагов хронической инфекции и лечения сопутствующих заболеваний. Проводится врачом аллергологом-иммунологом в условиях аллергологического кабинета или стационара. Продолжительность и схема аллергенспецифической иммунотерапии определяется индивидуально.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Не применяется.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Первичная профилактика атопического дерматита направлена на предупреждение возникновения и воздействия факторов риска развития заболевания и включает в себя комплекс гипоаллергенных мероприятий [252].

Рекомендуется в качестве мероприятий первичной профилактики атопического дерматита беременным женщинам с пищевой аллергией элиминация аллергенного продукта из диеты [224, 254, 255].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Рекомендуется в качестве мероприятий первичной профилактики атопического дерматита всем детям на протяжении первых 4–6 месяцев жизни грудное вскармливание [225, 226].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Рекомендуется в качестве мероприятий первичной профилактики атопического дерматита введение прикормов с 4-го месяца жизни ребёнка вне зависимости от наследственной отягощённости [226].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Рекомендуются в качестве мероприятий первичной профилактики атопического дерматита при необходимости для прикорма детям из группы высокого риска профилактические или лечебные (высокогидролизные) смеси [227, 257].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Рекомендуются для прикорма здоровым детям без наследственной отягощённости по аллергиче-

ским заболеваниям адаптированные смеси на основе коровьего молока [227].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Рекомендуются беременным и новорожденным из групп риска пробиотики, содержащие лактобактерии [227–230].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1).

Не рекомендуются ограничительные гипоаллергенные диеты в общей популяции [231].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. *Убедительных данных об эффективности гипоаллергенных или элиминационных диет в процессе беременности в отношении развития atopического дерматита в общей популяции в настоящее время не получено [225].*

Не рекомендуются элиминационные диеты здоровым женщинам во время лактации [224, 254].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Рекомендуется беременным, детям и взрослым в качестве мероприятий первичной профилактики atopического дерматита с целью контроля за факторами внешней среды исключение воздействия табачного дыма [232].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. *Курение недопустимо во время беременности и лактации; пассивное курение исключают с первых дней жизни ребёнка.*

Рекомендуется в качестве мероприятий первичной профилактики atopического дерматита у детей с целью контроля за факторами внешней среды поддержание низкой влажности и адекватной вентиляции в помещениях, где находится ребёнок (исключение сырости) [233].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Рекомендуется беременным, детям и взрослым в качестве мероприятий первичной профилактики atopического дерматита с целью контроля за факторами внешней среды уменьшение воздействия загрязняющих веществ окружающей среды (поллютантов) [234, 235].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Рекомендуется элиминация или удаление причинно-значимых аллергенов. При установленной сенсibilизации к бытовым, эпидермальным, грибковым аллергенам рекомендованы элиминационные мероприятия с целью уменьшения выраженности симптомов atopического дерматита, снижения фармакологической нагрузки и профилактики обострений. При развитии симптомов пищевой аллергии, включая анафилаксию,

что нередко наблюдается у детей и взрослых с сенсibilизацией к белкам пищевых аллергенов, установленной с помощью определения аллергенспецифических IgE-антител в сыворотке крови, рекомендованы элиминационные диеты с исключением причинно-значимых аллергенов [252, 255, 256].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Вторичная профилактика atopического дерматита — комплекс мероприятий, направленных на устранение выраженных факторов риска, которые при определённых условиях (стресс, ослабление иммунитета, чрезмерные нагрузки на любые другие функциональные системы организма) могут привести к возникновению, обострению и рецидиву заболевания.

Рекомендуется в качестве мероприятий вторичной профилактики atopического дерматита обучение пациентов с atopическим дерматитом и/или членов их семьи [236–240].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Рекомендуется в качестве мероприятий вторичной профилактики atopического дерматита профилактическое консультирование по коррекции факторов риска развития неинфекционных заболеваний [236–240].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. *Любые профилактические элиминационные мероприятия, назначаемые на длительное время, могут оказывать негативное влияние на членов семьи, ухудшая качество их жизни.*

Третичная профилактика — это комплекс мероприятий, направленных на предотвращение обострений или развития осложнений atopического дерматита.

Рекомендуется в качестве мероприятий третичной профилактики atopического дерматита уменьшение влияния провоцирующих факторов: ограничение использования мыла, одежды из грубых тканей; минимализация факторов, влияющих на потливость [241, 242].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Рекомендуется в качестве мероприятий третичной профилактики atopического дерматита рациональный уход за кожей [243, 244].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Рекомендуется при проведении плановой вакцинации детей с atopическим дерматитом придерживаться национального календаря профилактических прививок [245–247].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий. *Вакцинация не влияет на течение каких-либо аллергических заболеваний, в том числе атопического дерматита. Вакцинация не проводится в период обострения заболевания. При персистирующем течении атопического дерматита следует провести курс терапии глюкокортикоидами, применяемыми в дерматологии, в течение 2 недель до вакцинации. Пациенты, получающие лечение иммунодепрессантами, должны быть проконсультированы врачом перед вакцинацией живыми вакцинами, так как противопоказанием к терапии иммунодепрессантами может быть вакцинация живыми вакцинами. При аллергии на белок куриного яйца перед вакцинацией необходима консультация врача аллерголога-иммунолога.*

6. Организация оказания медицинской помощи

В рамках оказания первичной врачебной медико-санитарной помощи врачи-терапевты участковые, врачи-педиатры участковые, врачи общей практики (семейные врачи) при выявлении у больных высыпаний на коже, кожного зуда, симптомов или признаков атопического дерматита направляют больного в медицинскую организацию дерматовенерологического профиля или кабинет врача аллерголога-иммунолога для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи, а также осуществляют оказание медицинской помощи в соответствии с рекомендациями медицинской организации дерматовенерологического профиля и/или врача аллерголога-иммунолога при отсутствии медицинских показаний для направления в неё.

При невозможности оказания медицинской помощи в рамках первичной специализированной ме-

дико-санитарной помощи и наличии медицинских показаний больной направляется в медицинскую организацию, оказывающую специализированную медицинскую помощь.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-дерматовенерологами и/или врачами аллергологами-иммунологами в стационарных условиях.

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) показания для оказания медицинской помощи в дневном стационаре:
 - недостаточная эффективность лечения, проводимого в амбулаторных условиях, у пациентов с ограниченными высыпаниями;
- 2) показания для оказания медицинской помощи в стационарных условиях:
 - отсутствие эффекта от проводимого лечения в амбулаторных условиях;
 - тяжёлое течение атопического дерматита, требующее системной терапии или фототерапии;
 - присоединение вторичной инфекции, не купируемое в амбулаторных условиях;
 - развитие вирусной инфекции (герпетической экземы Капоши).

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- частичный или полный регресс высыпаний.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Отсутствует.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнен общий (клинический) анализ крови	4	C
2	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический	4	C
3	Выполнен общий (клинический) анализ мочи	4	C
4	Проведена терапия глюкокортикоидами, применяемыми в дерматологии или препаратами для лечения дерматита, кроме глюкокортикоидов	1	A
5	Проведена терапия кортикостероидами системного действия и/или циклоспорином и/или дупилумабом/илиультрафиолетовое облучение кожи при атопическом дерматите средней и тяжелой степени тяжести	2	B
6	Проведена терапия антигистаминными препаратами системного действия	2	B
7	Проведена терапия антибиотиками и противомикробными средствами, применяемыми в дерматологии, и/или глюкокортикоидами в комбинации с антибиотиками или глюкокортикоидами в комбинации с другими препаратами при вторичном инфицировании	2	C
8	Достигнут частичный или полный регресс высыпаний	3	C

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке и публикации статьи.

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

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

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

Вклад авторов. Систематический поиск и отбор публикаций: В.В. Чикин, О.Г. Елисютина, А.Э. Карамова, С.И. Артемьева, А.Н. Львов, А.Н. Пампура, Л.Р. Селимзянова; составление тезис-рекомендаций: В.В. Чикин, О.Г. Елисютина, К.И. Плахова, А.Э. Карамова, Л.Ф. Знаменская, Л.Р. Селимзянова, С.И. Артемьева, А.Н. Львов, А.Н. Пампура; написание текста: В.В. Чикин, О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко, С.И. Артемьева, А.Н. Львов, А.Н. Пампура, Е.А. Вишнева, В.А. Волнухин, Л.Ф. Знаменская, А.Э. Карамова; обсуждение тезис-рекомендаций: А.А. Кубанов, Л.С. Намазова-Баранова, Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина, Е.А. Алексеева, Э.Т. Амбарчян, С.И. Артемьева, М.И. Аршинский, Н.Г. Астафьева, Е.А. Вишнева, В.А. Волнухин, И.В. Данилычева, О.Г. Елисютина, Р.В. Епишев, А.В. Жестков, М.Б. Жилова, О.В. Жукова, Д.В. Заславский, Л.Ф. Знаменская, А.Э. Карамова, Н.Г. Короткий, М.М. Кохан, Л.С. Круглова, Н.В. Кунгуров, Ю.Г. Левина, А.Н. Львов, А.И. Матеркин, О.С. Мишина, К.Н. Монахов, Н.Н. Мурашкин, Н.М. Ненасева, А.Н. Пампура, К.И. Плахова, Н.Н. Потекаев, О.А. Притуло, К.И. Разнатовский, С.Г. Сапунцова, Л.Р. Селимзянова, О.В. Скороходкина, Е.С. Феденко, Д.С. Фомина, Н.В. Фриго, З.В. Фролова, М.Р. Хаитов, В.В. Чикин; редактирование статьи: А.А. Кубанов, Л.С. Намазова-Баранова, Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина, Е.А. Алексеева, Э.Т. Амбарчян, С.И. Артемьева, М.И. Аршинский, Е.А. Вишнева, О.Г. Елисютина, Р.В. Епишев, М.Б. Жилова, О.В. Жукова, Д.В. Заславский, Л.Ф. Знаменская, А.Э. Карамова, Л.С. Круглова, Ю.Г. Левина, А.Н. Львов, А.И. Матеркин, О.С. Мишина, К.Н. Монахов, Н.Н. Мурашкин, Н.М. Ненасева, А.Н. Пампура, К.И. Плахова, Н.Н. Потекаев, О.А. Притуло, С.Г. Сапунцова, Л.Р. Селимзянова, Е.С. Феденко, Д.С. Фомина, Н.В. Фриго, З.В. Фролова, М.Р. Хаитов, В.В. Чикин. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. *Systematic search and selection of publications:* V.V. Chikin, O.G. Elisyutina, A.E. Karamova, S.I. Artemyeva, A.N. Lviv, A.N. Pampura, L.R. Selimzyanova; *preparation of thesis recommendations:* V.V. Chikin, O.G. Elisyutina, K.I. Plakhova, A.E. Karamova, L.F. Znamenskaya, L.R. Selimzyanova, S.I. Artemyeva, A.N. Lviv, A.N. Pampura; *writing of the text:* V.V. Chikin, O.G. Yelisyutina, E.S. Fedenko, S.I. Artemyeva, A.N. Lvov, A.N. Pampura, E.A. Vishneva, V.A. Volnukhin, L.F. Znamenskaya, A.E. Karamova; *discussion of thesis recommendations:* A.A. Kubanov, L.S. Namazova-Baranova, R.M. Khaitov, N.I. Ilyina, E.A. Alekseeva, E.T. Ambarchyan, S.I. Artemyeva, M.I. Arshinsky, N.G. Astafyeva, E.A. Vishneva, V.A. Volnukhin, I.V. Danilycheva, O.G. Elisyutina, R.V. Epishev, A.V. Zhestkov, M.B. Zhilova, O.V. Zhukova, D.V. Zaslavsky, L.F. Znamenskaya, A.E. Karamova, N.G. Korotky, M.M. Kohan, L.S. Kruglova, N.V. Kungurov, Yu.G. Levina, A.N. Lvov, A.I. Materikin, O.S. Mishina, K.N. Monakhov, N.N. Murashkin, N.M. Nenasheva, A.N. Pampura, K.I. Plakhova, N.N. Potekaev, O.A. Pritulo, K.I. Raznatovsky, S.G. Sapuntsova, L.R. Selimzyanova, O.V. Skorokhodkina, E.S. Fedenko, D.S. Fomina, N.V. Frigo, Z.V. Frolova, M.R. Khaitov, V.V. Chikin; *editing of the article:* A.A. Kubanov, L.S. Namazova-Baranova, R.M. Khaitov, N.I. Ilyina, E.A. Alekseeva, E.T. Ambarchyan, S.I. Artemyeva, M.I. Arshinsky, E.A. Vishneva, O.G. Elisyutina, R.V. Epishev, M.B. Zhilova, O.V. Zhukova, D.V. Zaslavsky, L.F. Znamenskaya, A.E. Karamova, L.S. Kruglova, Yu.G. Levina, A.N. Lvov, A.I. Materikin, O.S. Mishina, K.N. Monakhov, N.N. Murashkin, N.M. Nenasheva, A.N. Pampura, K.I. Plakhova, N.N. Potekaev, O.A. Pritulo, S.G. Sapuntsova, L.R. Selimzyanova, E.S. Fedenko, D.S. Fomina, N.V. Frigo, Z.V. Frolova, M.R. Khaitov, V.V. Chikin. 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.

ЛИТЕРАТУРА

- Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // *Nat Genet.* 2006. Vol. 38, N 4. P. 441–446. doi: 10.1038/ng1767
- McGirt L.Y., Beck L.A. Innate immune defects in atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2006. Vol. 118, N 1. P. 202–208. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.033
- Bao L., Zhang H., Chan L.S. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis // *JAKSTAT.* 2013. Vol. 2, N 3. P. e24137. doi: 10.4161/jkst.24137
- Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases // *Expert Rev Clin Immunol.* 2017. Vol. 13, N 5. P. 425–437. doi: 10.1080/1744666X.2017.1298443

5. Werfel T., Allam J.P., Biedermann T., et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2016. Vol. 138, N 2. P. 336–349. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.010
6. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018. Vol. 32, N 5. P. 657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
7. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2018 года // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019. Т. 95, № 4. С. 8–23. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23
8. Schneider L., Hanifin J., Boguniewicz M., et al. Study of the atopic march: development of atopic comorbidities // *Pediatr Dermatol.* 2016. Vol. 33, N 4. P. 388–398. doi: 10.1111/pde.12867
9. Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine // *Allergy.* 2012. Vol. 67, N 12. P. 1475–1482. doi: 10.1111/all.12049
10. Van der Hulst A.E., Klip H., Brand P.L. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review // *J Allergy Clin Immunol.* 2007. Vol. 120, N 3. P. 565–569. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.042
11. Eckert L., Gupta S., Amand C., et al. The burden of atopic dermatitis in US adults: Health care resource utilization data from the 2013 National Health and Wellness Survey // *J Am Acad Dermatol.* 2018. Vol. 78, N 1. P. 54–61.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.002
12. Illi S., von Mutius E., Lau S., et al. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood // *J Allergy Clin Immunol.* 2001. Vol. 108, N 5. P. 709–714. doi: 10.1067/mai.2001.118786
13. Aw M., Penn J., Gauvreau G.M., et al. Atopic march: collegium internationale allergologicum update 2020 // *Int Arch Allergy Immunol.* 2020. Vol. 181, N 1. P. 1–10. doi: 10.1159/000502958
14. Spergel J.M. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children // *Immunol Allergy Clin N Am.* 2010. Vol. 30, N 3. P. 269–280. doi: 10.1016/j.iaac.2010.06.003
15. Hill D.A., Spergel J.M. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018. Vol. 120, N 2. P. 131–137. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.037
16. Williams H., Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2006. Vol. 118, N 1. P. 209–213. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.043
17. Illi S., von Mutius E., Lau S., et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma // *J Allergy Clin Immunol.* 2004. Vol. 113, N 5. P. 925–931. doi: 10.1016/j.jaci.2004.01.778
18. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. Российский согласительный национальный документ по атопическому дерматиту / под ред. Р.М. Хаитова, А.А. Кубановой. Москва: Фармакус Принт, 2002. 192 с.
19. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // *Acta Derm Venereol.* 1980. Vol. 60, N 92. P. 44–47. doi: 10.2340/00015555924447
20. 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
21. Ryan C., Amor K.T., Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part II // *J Am Acad Dermatol.* 2010. Vol. 63, N 6. P. 949–972. doi: 10.1016/j.jaad.2010.02.062
22. Arbes S.J., Gergen P.J., Elliott L., Zeldin D.C. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *J Allergy Clin Immunol.* 2005. Vol. 116, N 2. P. 377–383. doi: 10.1016/j.jaci.2005.05.017
23. Клиническая дерматовенерология: в 2 т. Т. II / под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 928 с.
24. Futamura M., Leshem Y.A., Thomas K.S., et al. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards // *J Am Acad Dermatol.* 2016. Vol. 74, N 2. P. 288–294. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.062
25. Oranje A.P., Stalder J.F., Taieb A., et al. Scoring of atopic dermatitis by SCORAD using a training atlas by investigators from different disciplines. ETAC Study Group. Early Treatment of the Atopic Child // *Pediatr Allergy Immunol.* 1997. Vol. 8, N 1. P. 28–34. doi: 10.1111/j.1399-3038.1997.tb00139.x
26. Schram M.E., Spuls P.I., Leeflang M.M., et al. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference // *Allergy.* 2012. Vol. 67, N 1. P. 99–106. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02719.x
27. Giam Y.C., Hebert A.A., Dizon M.V. A review on the role of moisturizers for atopic dermatitis // *Asia Pac Allergy.* 2016. Vol. 6, N 2. P. 120–128. doi: 10.5415/apallergy.2016.6.2.120
28. Breternitz M., Kowatzki D., Langenauer M., et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation // *Skin Pharmacol Physiol.* 2008. Vol. 21, N 1. P. 39–45. doi: 10.1159/000111134
29. Verallo-Rowell V.M., Dillague K.M., Syah-Tjundawan B.S. Novel antibacterial and emollient effects of coconut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis // *Dermatitis.* 2008. Vol. 19, N 6. P. 308–315.
30. Simpson E., Dutronc Y. A new body moisturizer increases skin hydration and improves atopic dermatitis symptoms among children and adults // *J Drugs Dermatol.* 2011. Vol. 10, N 7. P. 744–749.
31. Lindh J.D., Bradley M. Clinical effectiveness of moisturizers in atopic dermatitis and related disorders: a systematic review // *Am J Clin Dermatol.* 2015. Vol. 16, N 5. P. 341–359. doi: 10.1007/s40257-015-0146-4
32. Miller D.W., Koch S.B., Yentzer B.A., et al. An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more cost-effective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial // *J Drugs Dermatol.* 2011. Vol. 10, N 5. P. 531–537.
33. Grimalt R., Mengeaud V., Cambazard F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study // *Dermatology.* 2007. Vol. 214, N 1. P. 61–67. doi: 10.1159/000096915
34. Msika P., De Belilovsky C., Piccardi N., et al. New emollient with topical corticosteroid-sparing effect in treatment of childhood atopic dermatitis: SCORAD and quality of life improvement // *Pediatr Dermatol.* 2008. Vol. 25, N 6. P. 606–612. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00783.x

35. Lucky A.W., Leach A.D., Laskarzewski P., Wenck H. Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children // *Pediatr Dermatol.* 1997. Vol. 14, N 4. P. 321–324. doi: 10.1111/j.1525-1470.1997.tb00968.x
36. Eberlein B., Eicke C., Reinhardt H.W., Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study) // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008. Vol. 22, N 1. P. 73–82. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02351.x
37. Sugarman J.L., Parish L.C. Efficacy of a lipid-based barrier repair formulation in moderate-to-severe pediatric atopic dermatitis // *J Drugs Dermatol.* 2009. Vol. 8, N 12. P. 1106–1111.
38. Leung T.N., Chow C.M., Chow M.P., et al. Clinical guidelines on management of atopic dermatitis in children // *Hong Kong J Paediatr (new series).* 2013. Vol. 18, N 2. P. 96–104.
39. Darsow U., Wollenberg A., Simon D., et al. ETFAD/EADV Eczema Task Force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010. Vol. 24, N 3. P. 317–328. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03415.x
40. Chiang C., Eichenfield L.F. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis // *Pediatr Dermatol.* 2009. Vol. 26, N 3. P. 273–278. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00911.x
41. Guidance on Prescribing. In: *British National Formulary No.60.* London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2010.
42. Dabade T.S., Davis D.M., Wetter D.A., et al. Wet dressing therapy in conjunction with topical corticosteroids is effective for rapid control of severe pediatric atopic dermatitis: experience with 218 patients over 30 years at Mayo Clinic // *J Am Acad Dermatol.* 2012. Vol. 67, N 1. P. 100–106. doi: 10.1016/j.jaad.2011.06.025
43. Devillers A.C., Oranje A.P. Efficacy and safety of ‘wet-wrap’ dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature // *Br J Dermatol.* 2006. Vol. 154, N 4. P. 579–585. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07157.x
44. Devillers A.C., de Waard-van der Spek F.B., Mulder P.G., Oranje A.P. Treatment of refractory atopic dermatitis using ‘wet-wrap’ dressings and diluted corticosteroids: results of standardized treatment in both children and adults // *Dermatology.* 2002. Vol. 204, N 1. P. 50–55. doi: 10.1159/000051810
45. Goodyear H.M., Spowart K., Harper J.I. ‘Wet-wrap’ dressings for the treatment of atopic eczema in children // *Br J Dermatol.* 1991. Vol. 125, N 6. P. 604. doi: 10.1111/j.1365-2133.1991.tb14807.x
46. Brenninkmeijer E.E., Spuls P.I., Lindeboom R., et al. Excimer laser vs. clobetasol propionate 0.05% ointment in prurigo form of atopic dermatitis: a randomized controlled trial, a pilot // *Br J Dermatol.* 2010. Vol. 163, N 4. P. 823–831. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09858.x
47. Pels R., Sterry W., Lademann J. Clobetasol propionate — where, when, why? // *Drugs Today (Barc).* 2008. Vol. 44, N 7. P. 547–557. doi: 10.1358/dot.2008.44.7.1122221
48. Breneman D., Fleischer A.B., Kaplan D., et al. Clobetasol propionate 0.05% lotion in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized evaluation versus clobetasol propionate emollient cream // *J Drugs Dermatol.* 2005. Vol. 4, N 3. P. 330–336.
49. Feldman S.R. Relative efficacy and interchangeability of various clobetasol propionate vehicles in the management of steroid-responsive dermatoses // *Curr Ther Res Clin Exp.* 2005. Vol. 66, N 3. P. 154–171. doi: 10.1016/j.curtheres.2005.06.010
50. Datz B., Yawalkar S. A double-blind, multicenter trial of 0.05% halobetasol propionate ointment and 0.05% clobetasol 17-propionate ointment in the treatment of patients with chronic, localized atopic dermatitis or lichen simplex chronicus // *J Am Acad Dermatol.* 1991. Vol. 25, N 6, Pt 2. P. 1157–1160. doi: 10.1016/0190-9622(91)70316-t
51. Viglioglia P., Jones M.L., Peets E.A. Once-daily 0.1% mometasone furoate cream versus twice-daily 0.1% betamethasone valerate cream in the treatment of a variety of dermatoses // *J Int Med Res.* 1990. Vol. 18, N 6. P. 460–467. doi: 10.1177/030006059001800603
52. Vanderploeg D.E. Betamethasone dipropionate ointment in the treatment of psoriasis and atopic dermatitis: a double-blind study // *South Med J.* 1976. Vol. 69, N 7. P. 862–863. doi: 10.1097/00007611-197607000-00017
53. Queille C., Pommarede R., Saurat J.H. Efficacy versus systemic effects of six topical steroids in the treatment of atopic dermatitis of childhood // *Pediatr Dermatol.* 1984. Vol. 1, N 3. P. 246–253.
54. Cabrera M.E. Treatment of severe or resistant corticosteroid-responsive dermatoses with Diprolene cream // *J Int Med Res.* 1984. Vol. 12, N 3. P. 163–169. doi: 10.1177/030006058401200305
55. Lodolo J.C. Diprolene cream in the treatment of severe or resistant corticosteroid-responsive dermatoses // *J Int Med Res.* 1984. Vol. 12, N 2. P. 114–120. doi: 10.1177/030006058401200209
56. Peterkin G.A., Morley W.N., Chalmers D. Triamcinolone and fluocinolone acetonide ointments in atopic eczema // *Br Med J.* 1962. Vol. 1, N 5289. P. 1392. doi: 10.1136/bmj.1.5289.1392
57. Hanifin J.M. Atopic dermatitis. Special clinical complications // *Postgrad Med.* 1983. Vol. 74, N 3. P. 188–199. doi: 10.1080/00325481.1983.11698425
58. Cadmus S.D., Sebastian K.R., Warren D. et al. Efficacy and patient opinion of wet-wrap dressings using 0.1% triamcinolone acetonide ointment vs cream in the treatment of pediatric atopic dermatitis: a randomized split-body control study // *Pediatr Dermatol.* 2019. Vol. 36, N 4. P. 437–441.
59. Wolkerstorfer A., Strobos M.A., Glazenburg E.J., et al. Fluticasone propionate 0.05% cream once daily versus clobetasone butyrate 0.05% cream twice daily in children with atopic dermatitis // *J Am Acad Dermatol.* 1998. Vol. 39, N 2, Pt 1. P. 226–231. doi: 10.1016/s0190-9622(98)70080-5
60. Bleehe S.S., Chu A.C., Hamann I., et al. Fluticasone propionate 0.05% cream in the treatment of atopic eczema: a multicentre study comparing once-daily treatment and once-daily vehicle cream application versus twice-daily treatment // *Br J Dermatol.* 1995. Vol. 133, N 4. P. 592–597. doi: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb02711.x
61. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Опыт применения флутиказона пропионата (Кутивейт) в терапии псориаза, экземы и атопического дерматита // *Эффективная фармакотерапия.* 2010. № 9. P. 24–29.
62. Prakash A., Benfield P. Topical mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders // *Drugs.* 1998. Vol. 55, N 1. P. 145–163. doi: 10.2165/00003495-199855010-00009
63. Vernon H.J., Lane A.T., Weston W. Comparison of mometasone furoate 0.1% cream and hydrocortisone 1.0% cream in the treatment of childhood atopic dermatitis

- tis // *J Am Acad Dermatol*. 1991. Vol. 24, N 4. P. 603–607. doi: 10.1016/0190-9622(91)70092-g
64. Lebwohl M. A comparison of once-daily application of mometasone furoate 0.1% cream compared with twice-daily hydrocortisone valerate 0.2% cream in pediatric atopic dermatitis patients who failed to respond to hydrocortisone: mometasone furoate study group // *Int J Dermatol*. 1999. Vol. 38, N 8. P. 604–606. doi: 10.1046/j.1365-4362.1999.00759.x
65. Томилова А.Ю., Торшхоева Р.М., Геворкян А.К., Вознесенская Н.И. Эффективность и безопасность применения мометазона фууроата при атопическом дерматите у детей // *Педиатрическая фармакология*. 2009. Т. 6, №4. С. 123–127.
66. Шаипов Т.С., Мазитова Л.П. Применение мометазона фууроата при лечении атопического дерматита у детей // *Педиатрическая фармакология*. 2007. Т. 4, № 5. С. 41–44.
67. Ненашева Н.М. Особенности атопического дерматита у взрослых пациентов Эффективная фармакотерапия // *Дерматовенерология и дерматокосметология*. 2012. № 3. С. 6–15.
68. Lane A.T. Efficacy and safety of topical steroids in paediatric atopic dermatitis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1997. Vol. 8. P. S24–S27.
69. Faergemann J., Christensen O., Sjøvall P. et al. An open study of efficacy and safety of long-term treatment with mometasone furoate fatty cream in the treatment of adult patients with atopic dermatitis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000. Vol. 14, N 5. P. 393–396.
70. Haneke E. The treatment of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate (MPA), a new topical corticosteroid // *J Dermatol Treatm*. 2009. Vol. 3, Suppl. 2. P. 13–15. doi: 10.3109/09546639209092767
71. Luger T.A. Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011. Vol. 25, N 3. P. 251–258. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03789.x
72. Bieber T., Vick K., Fölster-Holst R., et al. Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis // *Allergy*. 2007. Vol. 62, N 2. P. 184–189. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01269.x
73. Кондратьева Ю.С., Кархова В.В. Опыт применения 0,1% метилпреднизолона ацепоната в комплексной терапии стероидчувствительных дерматозов // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016. № 1. С. 93–98.
74. Чикин В.В. Метилпреднизолона ацепонат и декспантенол в топической терапии больных АтД // *Вестник дерматологии и венерологии* 2014. Т. 90, № 5. С. 112–116. doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-5-112-116
75. Lassus A. Alclometasone dipropionate cream 0.05% versus clobetasone butyrate cream 0.05%. A controlled clinical comparison in the treatment of atopic dermatitis in children // *Int J Dermatol*. 1984. Vol. 23, N 8. P. 565–566. doi: 10.1111/j.1365-4362.1984.tb04214.x
76. Panja S.K., Gangopadhaya A.K., Sharma S.D. A randomised, double-blind comparison of alclometasone dipropionate 0.05% cream in atopic dermatitis and other dermatoses // *Indian J Dermatol*. 1988. Vol. 33, N 1. P. 1–4.
77. Макарова И.В., Гайдук И.М., Жиглинская О.В., и др. Применение 0,05% крема алклометазона дипропионата в терапии атопического дерматита у детей раннего возраста // *Вопросы современной педиатрии*. 2004. Т. 3, № 4. С. 84–87.
78. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н. Оценка клинической эффективности современного стероида алклометазонадипропионата (Афлодерма) в наружной терапии атопического дерматита у детей // *Клиническая дерматология и венерология*. 2007. № 6. С. 24–31.
79. Торопова Н.П., Черкасова Л.А., Платонова И.Н., и др. Опыт применения препарата «Афлодерм» (алклометазонадипропионат) в детской дерматологической практике // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2003. № 3. С. 39–40.
80. Veien N.K., Hattel T., Justesen O., et al. Hydrocortisone 17-butyrate (Locoid) 0.1% cream versus hydrocortisone (Uniderm) 1% cream in the treatment of children suffering from atopic dermatitis // *J Int Med Res*. 1984. Vol. 12, N 5. P. 310–313. doi: 10.1177/030006058401200509
81. Rajka G., Verjans H.L. Hydrocortisone 17-butyrate (Locoid) 0.1% fatty cream versus desonide (Apolar) 0.1% ointment in the treatment of patients suffering from atopic dermatitis // *J Int Med Res*. 1986. Vol. 14, N 2. P. 85–90. doi: 10.1177/030006058601400206
82. Abramovits A., Oquendo M. Hydrocortisone butyrate 0.1% lipocream in pediatric patients with atopic dermatitis // *SKINmed*. 2010. Vol. 8, N 2. P. 72–79.
83. Koopmans B., Lasthein Andersen B., Mork N.J., et al. Multicentre randomized double-blind study of locoid lipocream fatty cream twice daily versus locoid lipocream once daily and locobase once daily // *J Dermatol Treat*. 1995. Vol. 6, N 2. P. 103–106. doi: 10.3109/09546639509097161
84. Saki N., Jowkar F., Alyaseen S., et al. Comparison of sertaconazole 2% cream versus hydrocortisone 1% ointment in the treatment of atopic dermatitis // *J Dermatolog Treat*. 2013. Vol. 24, N 6. P. 447–449. doi: 10.3109/09546634.2013.782384
85. Reitamo S., Rustin M., Ruzicka T., et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2002. Vol. 109, N 3. P. 547–555. doi: 10.1067/mai.2002.121832
86. Matheson R., Kempers S., Breneman D., et al. Hydrocortisone butyrate 0.1% lotion in the treatment of atopic dermatitis in pediatric subjects // *J Drugs Dermatol*. 2008. Vol. 7, N 3. P. 266–271.
87. Sears H.W., Bailer J.W., Yeadon A. Efficacy and safety of hydrocortisone butepate 0.1% cream in patients with atopic dermatitis // *Clin Ther*. 1997. Vol. 19, N 4. P. 710–719.
88. Игнатьев Д.В., Кочергин Н.Г. Местные кортикостероиды в практике врача-дерматолога. Особенности гидрокортизона бутирата (локоида) // *Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2007. № 1. С. 50–54.
89. Udompataikul M., Limpa-o-Vart D. Comparative trial of 5% dexpanthenol in water-in-oil formulation with 1% hydrocortisone ointment in the treatment of childhood atopic dermatitis: a pilot study // *J Drugs Dermatol*. 2012. Vol. 11, N 3. P. 366–374.
90. Udompataikul M., Srisatwaja W. Comparative trial of moisturizer containing licochalcone A vs. hydrocortisone lotion in the treatment of childhood atopic dermatitis: a pilot study // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011. Vol. 25, N 6. P. 660–665.
91. Сергеев Ю.В., Иванов О.Л., Новиков Д.К., и др. Атопический дерматит: современная диагностика и лече-

- ние // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2001. № 4. С. 39–63.
92. Ashcroft D.M., Dimmock P., Garside R., et al. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ*. 2005. Vol. 330, N 7490. P. 516.
93. Ruzicka T., Bieber T., Schöpf E., et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis // *N Engl J Med*. 1997. Vol. 337, N 12. P. 816–821. doi: 10.1056/NEJM199709183371203
94. Reitamo S., Wollenberg A., Schöpf E., et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis // *Arch Dermatol*. 2000. Vol. 136, N 8. P. 999–1006. doi: 10.1001/archderm.136.8.999
95. Chen S.L., Yan J., Wang F.S. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials // *J Dermatolog Treat*. 2010. Vol. 21, N 3. P. 144–156. doi: 10.3109/09546630903401470
96. Bornhövd E.C., Burgdorf W.H., Wollenberg A. Immunomodulatory macrolactams for topical treatment of inflammatory skin diseases // *Curr Opin Investig Drugs*. 2002. Vol. 3, N 5. P. 708–712.
97. Lubbe J. Klinische Erfahrungen mit topischen Calcineurininhibitoren in der Praxis // *Hautarzt*. 2003. Vol. 54, N 5. P. 432–439.
98. Reitamo S., Ortonne J.P., Sand C., et al. A multicentre, randomized, double-blind, controlled study of long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis // *Br J Dermatol*. 2005. Vol. 152, N 6. P. 1282–1289. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06592.x
99. Patel R.R., Vander Straten M.R., Korman N.J. The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis // *Arch Dermatol*. 2003. Vol. 139, N 9. P. 1184–1186. doi: 10.1001/archderm.139.9.1184
100. Wollenberg A., Sidhu M.K., Odeyemi I., et al. Economic evaluation of secondary prophylactic treatment with tacrolimus 0.1% ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis // *Br J Dermatol*. 2008. Vol. 159, N 6. P. 1322–1330. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08807.x
101. Healy E., Bentley A., Fidler C., Chambers C. Cost-effectiveness of tacrolimus ointment in adults and children with moderate and severe atopic dermatitis: twice-weekly maintenance treatment vs. standard twicedaily reactive treatment of exacerbations from a third party payer (U.K. National Health Service) perspective // *Br J Dermatol*. 2011. Vol. 164, N 2. P. 387–395. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10141.x
102. Reitamo S., Mandelin J., Rubins A., et al. The pharmacokinetics of tacrolimus after first and repeated dosing with 0.03% ointment in infants with atopic dermatitis // *Int J Dermatol*. 2009. Vol. 48, N 4. P. 348–355. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.03853.x
103. Reitamo S., Rustin M., Harper J., et al. A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0.1% tacrolimus ointment in children and adult patients // *Br J Dermatol*. 2008. Vol. 159, N 4. P. 942–951. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08747.x Ruzicka
104. Mandelin J.M., Remitz A., Virtanen H.M., et al. A 10-year open follow-up of eczema and respiratory symptoms in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus for the first 4 years // *J Dermatolog Treat*. 2010. Vol. 21, N 3. P. 167–170. doi: 10.3109/09546630903493329
105. Mandelin J., Remitz A., Virtanen H.M., et al. One-year treatment with 0.1% tacrolimus ointment versus a corticosteroid regimen in adults with moderate to severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, comparative trial // *Acta Derm Venereol*. 2010. Vol. 90, N 2. P. 170–174. doi: 10.2340/00015555-0803
106. Boguniewicz M., Fiedler V.C., Raimer S., et al. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. Pediatric Tacrolimus Study Group // *J Allergy Clin Immunol*. 1998. Vol. 102, N 4, Pt 1. P. 637–644. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70281-7
107. Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Штырбул О.В., Ниязов Д.Д. Применение такролимуса у больных atopическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения. Первый клинический опыт в России // *Российский аллергологический журнал*. 2011. № 6. С. 68–76.
108. Прошутинская Д.В., Бутарева М.М., Иноятова Л.А. Новые возможности терапии atopического дерматита у детей и взрослых // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013. № 3. С. 78–82.
109. Самцов А.В., Сухарев А.В., Патрушев А.В., Бондарь О.И. Клиническая эффективность, безопасность и переносимость 0,1% мази такролимус при лечении atopического дерматита средней и тяжелой степени тяжести // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012. № 2. С. 71–77.
110. Самцов А.В., Сухарев А.В., Патрушев А.В. Лечение atopического дерматита: преимущества такролимуса перед топическими кортикостероидами // *Эффективная фармакотерапия*. 2014. № 19. С. 4–10.
111. Van Leent E.J., Graber M., Thurston M., et al. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis // *Arch Dermatol*. 1998. Vol. 134, N 7. P. 805–809. doi: 10.1001/archderm.134.7.805
112. Meurer M., Fölster-Holst R., Wozel G., et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study // *Dermatology*. 2002. Vol. 205, N 3. P. 271–277. doi: 10.1159/000065863
113. Wahn U., Bos J., Goodfield M., et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children // *Pediatrics*. 2002. Vol. 110, N 1, Pt 1. P. e2. doi: 10.1542/peds.110.1.e2
114. Ho V.C., Gupta A., Kaufmann R., et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants // *J Pediatr*. 2003. Vol. 142, N 2. P. 155–162. doi: 10.1067/mpd.2003.65
115. Eichenfield L.F., Lucky A.W., Boguniewicz M., et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents // *J Am Acad Dermatol*. 2002. Vol. 46, N 4. P. 495–504. doi: 10.1067/mjd.2002.122187
116. Langley R.G., Eichenfield L.F., Lucky A.W., et al. Sustained efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% when used long-term (up to 26 weeks) to treat children with atopic dermatitis // *Pediatr Dermatol*. 2008. Vol. 25, N 3. P. 301–307. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00671.x
117. Luger T., van Leent E.J., Graeber M., et al. SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis // *Br J Dermatol*. 2001. Vol. 144, N 4. P. 788–794. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04134.x
118. Eichenfield L.F., Thaci D., de Prost Y., et al. Clinical management of atopic eczema with pimecrolimus cream 1%

- (Elidel) in paediatric patients // *Dermatology*. 2007. Vol. 11, Suppl 1. P. 3–17. doi: 10.1159/000102116
119. Reda A.M., Elgendi A., Ebraheem A.I., et al. A practical algorithm for topical treatment of atopic dermatitis in the Middle East emphasizing the importance of sensitive skin areas // *J Dermatolog Treat*. 2019. Vol. 30, N 4. P. 366–373. doi: 10.1080/09546634.2018.1524823
120. Кубанов А.А., Петровский Ф.И. Активированный пиритион цинка (Скин-кап). Механизмы действия. Клиническое применение // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2009. № 5. С. 35–42.
121. Фассахов Р.С., Пампура А.Н., Коростовцев Д.С., и др. Скин-Кап в терапии atopического дерматита у детей (по результатам российского многоцентрового исследования КАДЕТ) // *Российский аллергологический журнал*. 2007. № 2. С. 75–81.
122. Фассахов Р.С., Пампура А.Н., Коростовцев Д.С., и др. Эффективность и безопасность активированного цинк пиритиона (скин-кап) в лечении atopического дерматита у детей (результаты российского многоцентрового исследования) // *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. 2006. Т. 3, № 6. С. 28–31.
123. Нейродерматозы. В кн.: *Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей*. В двух томах. 2-е изд., перераб. и доп. Т. 2 / под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. Москва: Медицина, 1999. С. 9–49.
124. Yoshida H., Niimura M., Ueda H., et al. Clinical evaluation of ketotifen syrup on atopic dermatitis: a comparative multicenter double-blind study of ketotifen and clemastine // *Ann Allergy*. 1989. Vol. 62, N 6. P. 507–512.
125. Григорьева И., Сергеев А., Манина И., Кудрявцева Е. Иммунопатология и биохимические основы atopических состояний // *Врач*. 2012. № 4. С. 86–91.
126. Морозова С.В., Лусс Л.В. Хлоропирамин: современные аспекты применения // *Вопросы современной педиатрии*. 2007. Т. 6, № 1. С. 137–140.
127. Горячкина М.В., Белоусова Т.А. Хлоропирамин: клинические аспекты применения // *Русский медицинский журнал*. Медицинское обозрение. 2014. Т. 22, № 24. С. 1785–1789.
128. Петрова К.С., Петрова Г.А. Хлоропирамин (супрастин) — современные аспекты применения в терапии аллергодерматозов // *Русский медицинский журнал*. 2014. Т. 22, № 8. С. 617–620.
129. Ревякина В.А. Антигистаминные препараты в клинической практике // *Русский медицинский журнал*. 2014. Т. 22, № 11. С. 854–856.
130. Behrendt H., Ring J. Histamine, antihistamines and atopic eczema // *Clin Exp Allergy*. 1990. Vol. 20, Suppl 4. P. 25–30. doi: 10.1111/j.1365-2222.1990.tb02473.x
131. Langeland T., Fagertun H.E., Larsen S. Therapeutic effect of loratadine on pruritus in patients with atopic dermatitis. A multi-crossover-designed study // *Allergy*. 1994. Vol. 49, N 1. P. 22–26. doi: 10.1111/j.1398-9995.1994.tb00768.x
132. Monroe E.W. Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyzine, and placebo in chronic idiopathic urticaria and atopic dermatitis // *Clin Ther* 1992. Vol. 14, N 1. P. 17–21.
133. Попова И.С., Матушевская Е.В., Свиршевская Е.В. Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и переносимости кларогадина при atopическом дерматите // *РМЖ*. 2001. Т. 9, № 4. С. 477–483.
134. Hannuksela M., Kalimo K., Lammintausta K., et al. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults // *Ann Allergy*. 1993. Vol. 70, N 2. P. 127–133.
135. La Rosa M., Ranno C., Musarra I., et al. Double-blind study of cetirizine in atopic eczema in children // *Ann Allergy*. 1994. Vol. 73, N 2. P. 117–122.
136. Павлова О.В. Опыт применения цетиризина (аллертека) в терапии больных atopическим дерматитом и экземой // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2005. № 4. С. 41–43.
137. Макарова И.В., Жиглинская О.В., Михайлова Е.А., Сухорукова В.Г. Сравнительная эффективность препаратов цетиризина дженерика (производство Эгис, Венгрия) и оригинального в форме капель в комплексной терапии atopического дерматита у детей раннего возраста // *Вопросы современной педиатрии*. 2007. Т. 6, № 3. С. 85–88.
138. Самсыгина Г.А. *Аллергические болезни у детей*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 272 с.
139. Делягин В.М., Уразбагамбетов А. Применение Супрастинекса (левоцетиризина) при atopии у детей и подростков // *Русский медицинский журнал*. 2012. Т. 20, № 16. С. 828–830.
140. Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Федоскова Т.Г., Лусс Л.В. Эффективность терапии левоцетиризином больных с аллергодерматозами // *Российский аллергологический журнал*. 2012. № 5. С. 69–75.
141. Тамразова О.Б. Патогенетическая терапия детей, страдающих тяжелыми формами atopического дерматита // *Русский медицинский журнал*. 2013. № 2. С. 108–114.
142. Нажмутдинова Д.К., Швец О.И. Левоцетиризин: перезагрузка // *Русский медицинский журнал*. 2011. Т. 19, № 21. С. 1324–1326.
143. Камаев А.В., Трусова О.В., Камаева И.А. Зуд при atopическом дерматите у детей: известные механизмы и возможности его долгосрочного контроля // *Русский медицинский журнал*. 2015. Т. 23, № 3. С. 142–146.
144. Монахов С.А., Коржачкина Н.Б., Олисова О.Ю. Узко-волновая фототерапия 311 нм в лечении больных atopическим дерматитом // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012. № 3. С. 25–27.
145. Majoie I.M., Oldhoff J.M., van Weelden H., et al. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis // *J Am Acad Dermatol*. 2009. Vol. 60, N 1. P. 77–84. doi: 10.1016/j.jaad.2008.08.048
146. Reynolds N.J., Franklin V., Gray J.C., et al. Narrowband ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial // *Lancet*. 2001. Vol. 357, N 9273. P. 2012–2016. doi: 10.1016/S0140-6736(00)05114-X
147. Clayton T.H., Clark S.M., Turner D., Goulden V. The treatment of severe atopic dermatitis in childhood with narrowband ultraviolet B phototherapy // *Clin Exp Dermatol*. 2007. Vol. 32, N 1. P. 28–33.
148. Seccombe L., Wynne M.D., Clancy C., et al. A retrospective review of phototherapy in children, at a tertiary paediatric dermatology unit // *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2021. Vol. 37, N 1. P. 34–38.
149. Gambichler T., Othlinghaus N., Tomi N.S., et al. Medium-dose ultraviolet (UV) A1 vs. narrowband UVB photother-

- apy in atopic eczema: a randomized crossover study // *Br J Dermatol*. 2009. Vol. 160, N 3. P. 652–658. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08984.x
150. Bogaczewicz J., Malinowska K., Sysa-Jedrzejowska A., Wozniacka A. Medium-dose ultraviolet A1 phototherapy improves SCORAD index and increases mRNA expression of interleukin-4 without direct effect on human β defensin-1, interleukin-10, and interleukin-31 // *Int J Dermatol*. 2016. Vol. 55, N 7. P. e380–385. doi: 10.1111/ijd.13213
151. Tzaneva S., Seeber A., Schwaiger M., et al. High-dose versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis // *J Am Acad Dermatol*. 2001. Vol. 45. P. 503–507.
152. Malinowska K., Wozniacka A., Bogaczewicz J. The impact of medium dose UVA1 phototherapy on pruritus, DLQI and SCORAD index in patients with atopic dermatitis // *Postepy Dermatol Alergol*. 2020. Vol. 37, N 6. P. 962–967.
153. Abeck D., Schmidt T., Fesq H., et al. Long-term efficacy of medium-dose UVA1 phototherapy in atopic dermatitis // *J Am Acad Dermatol*. 2000. Vol. 42, N 2, Pt 1. P. 254–257.
154. Pugashetti R., Lim H.W., Koo J. Broadband UVB revisited: is the narrowband UVB fad limiting our therapeutic options? // *J Dermatolog Treat*. 2010. Vol. 21, N 6. P. 326–330. doi: 10.3109/09546630903341986
155. Tzaneva S., Kittler H., Holzer G., et al. 5-Methoxypsoralen plus ultraviolet (UV) A is superior to medium-dose UVA1 in the treatment of severe atopic dermatitis: a randomized crossover trial // *Br J Dermatol*. 2010. Vol. 162, N 3. P. 655–660. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09514.x
156. Garritsen F.M., Brouwer M.W., Limpens J., Spuls P.I. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research // *Br J Dermatol*. 2014. Vol. 170, N 3. P. 501–513. doi: 10.1111/bjd.12645
157. Pérez-Ferriols A., Aranegui B., Pujol-Montcusí J.A., et al. Phototherapy in atopic dermatitis: a systematic review of the literature // *Actas Dermosifiliogr*. 2015. Vol. 106, N 5. P. 387–401. doi: 10.1016/j.ad.2014.12.017
158. Uetsu N., Horio T. Treatment of persistent severe atopic dermatitis in 113 Japanese patients with oral psoralen photochemotherapy // *J Dermatol*. 2003. Vol. 30, N 6. P. 450–457. doi: 10.1111/j.1346-8138.2003.tb00415.x
159. Физическая и реабилитационная медицина. Национальное руководство / под ред. Г.Н. Пономаренко. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 688 с.
160. Частная физиотерапия: Учебное пособие / под ред. Г.Н. Пономаренко. Москва: Медицина, 2005. 744 с.
161. Patrizi A., Raone B., Ravaioli G.M. Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015. Vol. 8. P. 511–520. doi: 10.2147/CCID.S87987
162. Dogra S., Mahajan R. Indian Association of Dermatologists, Venereologists and Leprologists. Phototherapy for atopic dermatitis // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015. Vol. 81, N 1. P. 10–15. doi: 10.4103/0378-6323.148557
163. Кубанова А.А., Самсонов В.А., Волнухин В.А., и др. Терапия больных псориазом, атопическим дерматитом и витилиго узкополосным средневолновым ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311 нм. Медицинская технология № ФС-2006/250 от 15 августа 2006 года // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2008. № 3. С. 17–20.
164. Thompson K.G., Kim N. Distinguishing myth from fact: photocarcinogenesis and phototherapy // *Dermatol Clin*. 2020. Vol. 38, N 1. P. 25–35. doi: 10.1016/j.det.2019.08.003
165. Paller A.S., Siegfried E.C., Thaçi D., et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial // *J Am Acad Dermatol*. 2020. Vol. 83, N 5. P. 1282–1293.
166. Paller A.S., Bansal A., Simpson E.L., et al. Clinically meaningful responses to dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: Post-hoc analyses from a randomized clinical trial // *Am J Clin Dermatol*. 2020. Vol. 21, N 1. P. 119–131.
167. Simpson E.L., Paller A.S., Siegfried E.C., et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3 randomized clinical trial // *JAMA Dermatol*. 2020. Vol. 156, N 1. P. 44–56.
168. Cork M.J., Thaçi D., Eichenfield L.F., et al. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension // *Br J Dermatol*. 2020. Vol. 182, N 1. P. 85–96.
169. Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E., et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis // *N Engl J Med*. 2016. Vol. 375, N 24. P. 2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020
170. Blauvelt A., de Bruin-Weller M., Gooderham M., et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet*. 2017. Vol. 389, N 10086. P. 2287–2303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1
171. De Bruin-Weller M., Thaçi D., Smith C.H., et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ) // *Br J Dermatol*. 2018. Vol. 178, N 5. P. 1083–1101. doi: 10.1111/bjd.16156
172. Thaçi D., Simpson E., Deleuran M., et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2) // *J Dermatol Sci*. 2019. Vol. 94, N 2. P. 266–275. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.02.002
173. Cork M.J., Eckert L., Simpson E.L., et al. Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from the randomized trials SOLO 1 and SOLO 2 // *J Dermatolog Treat*. 2020. Vol. 31, N 6. P. 606–614. doi: 10.1080/09546634.2019.1612836
174. Snast I., Reiter O., Hodak E., et al. Are biologics efficacious in atopic dermatitis? A systematic review and meta-analysis // *Am J Clin Dermatol*. 2018. Vol. 19, N 2. P. 145–165. doi: 10.1007/s40257-017-0324-7
175. Wang F.P., Tang X.J., Wei C.Q., et al. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis // *J Dermatol Sci*. 2018. Vol. 90, N 2. P. 190–198. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.01.016

176. Czech W., Brautigam M., Weidinger G., Schöpf E. Body weight independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life // *J Am Acad Dermatol*. 2000. Vol. 42, N 4. P. 653–659.
177. Harper J.I., Ahmed I., Barclay G., et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy // *Br J Dermatol* 2000. Vol. 142, N 1. P. 52–58. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03241.x
178. Granlund H., Erkkö P., Remitz A., et al. Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis // *Acta Derm Venereol* 2001. Vol. 81, N 1. P. 22–27. doi: 10.1080/00015550120235
179. Zurbriggen B., Wuthrich B., Cachelin A.B., et al. Comparison of two formulations of cyclosporin A in the treatment of severe atopic dermatitis. A double-blind, single-centre, cross-over pilot study // *Dermatology*. 1999. Vol. 198, N 1. P. 56–60. doi: 10.1159/000018065
180. Hijnen D.J., Ten Berge O., Timmer-de Mik L., et al. Efficacy and safety of long-term treatment with cyclosporin A for atopic dermatitis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007. Vol. 21, N 1. P. 85–89. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01877.x
181. Schmitt J., Schmitt N., Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema a systematic review and meta-analysis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007. Vol. 21, N 5. P. 606–619. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.02023.x
182. Amor K.T., Ryan K., Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: Part I // *J Am Acad Dermatol*. 2010. Vol. 63, N 6. P. 925–946. quiz 947-948. doi: 10.1016/j.jaad.2010.02.063
183. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018. Vol. 32, N 6. P. 850–878. doi: 10.1111/jdv.14888
184. Шамаев Б.А. Атопический дерматит: клинические проявления и лечение // *Дневник Казанской медицинской школы*. 2014. № 1. С. 63–65.
185. Jung M.Y., Chung J.Y., Lee H.Y., et al. Antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: current prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Korea and treatment strategies // *Ann Dermatol*. 2015. Vol. 27, N 4. P. 398–403. doi: 10.5021/ad.2015.27.4.398
186. Lübke J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis // *Am J Clin Dermatol*. 2003. Vol. 4, N 9. P. 641–654. doi: 10.2165/00128071-200304090-00006
187. Масюкова С.А., Гладько Е.В., Тарасенко Г.Н. и др. Фузидиевая кислота в лечении пиодермитов и аллергодерматозов, осложненных бактериальной инфекцией // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2007. № 6. С. 54–57.
188. Дворянкова Е.В., Корсунская И.М., Захарова А.Б., Жуковский Р.О. Атопический дерматит, осложненный вторичной инфекцией: подходы к терапии // *Эффективная фармакотерапия*. 2011. № 26. С. 74–76.
189. Ларькова И.А. Эффективная терапия атопического дерматита у детей, осложненного вторичной инфекцией // *Медицинский совет*. 2016. № 1. С. 162–167. doi: 10.21518/2079-701X-2016-1-162-167
190. Матушевская Е.В., Свирищевская Е.В. Атопический дерматит в практике врача-дерматовенеролога: рациональный выбор терапии // *Русский медицинский журнал*. 2013. Т. 21, № 8. С. 410–412.
191. Gong J.Q., Lin L., Lin T., et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial // *Br J Dermatol*. 2006. Vol. 155, N 4. P. 680–687. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07410.x
192. Lever R., Hadley K., Downey D., Mackie R. Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy // *Br J Dermatol*. 1988. Vol. 119, N 2. P. 189–198. doi: 10.1111/j.1365-2133.1988.tb03201.x
193. Альбанова В. Наружное лечение атопического дерматита // *Врач*. 2006. № 2. С. 76–78.
194. Батыршина С.В., Хаертдинова Л.А. Концепция местной терапии больных атопическим дерматитом // *Практическая медицина*. 2009. Т. 35, № 3. С. 41–45.
195. Wachs G.N., Maibach H.I. Co-operative double-blind trial of an antibiotic/corticoid combination in impetiginized atopic dermatitis // *Br J Dermatol*. 1976. Vol. 95, N 3. P. 323–328. doi: 10.1111/j.1365-2133.1976.tb07021.x
196. Schuttelaar M.L., Coenraads P.J. A randomized, double-blind study to assess the efficacy of addition of tetracycline to triamcinolone acetonide in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008. Vol. 22, N 9. P. 1076–1082. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02716.x
197. Васенова В.Ю., Бутов Ю.С. Применение Польшкортолона ТС для лечения зудящих дерматозов, осложненных вторичной инфекцией // *Русский медицинский журнал*. 2013. Т. 21, № 22. С. 1096–1098.
198. Скрипкин Ю.К., Хамаганова И.В. Опыт применения аэрозолей оксикорт и польскортон ТС в лечении аллергических дерматозов, осложненных пиодермией // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2004. № 1. С. 42–43.
199. Ramsay C., Savoie J., Gilbert M., et al. The treatment of atopic dermatitis with topical fusidic acid and hydrocortisone acetate // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1996. Vol. 7, Suppl. 1. P. S15–22. doi: 10.1016/0926-9959(96)00032-3
200. Hjorth N., Schmidt H., Thomsen K. Fusidic acid plus betamethasone in infected or potentially infected eczema // *Pharmatherapeutica*. 1985. Vol. 4, N 1. P. 126–131.
201. Тарасова М.В., Марина Т.В., Сорокина Е.А., и др. Целесообразность применения комбинированных топических глюкокортикостероидов в комплексной терапии атопического дерматита // *Здоровье и образование в XXI веке*. 2008. Т. 10, № 3. С. 383.
202. Кубанова А.А., Прошутинская Д.В., Текучева Л.В., Авдиенко И.Н. Интегральный подход к наружной терапии больных атопическим дерматитом // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010. № 1. С. 20–26.
203. Ненашева Н.М. Особенности местной (наружной) терапии осложненного инфекцией атопического дерматита // *РМЖ*. 2015. Т. 23, № 19. С. 1159–1165.
204. Кунгуров Н.В., Кениксфест Ю.В., Кохан М.М., и др. Комбинированная наружная терапия осложненных дерматозов // *Клиническая дерматология и венерология*. 2005. № 2. С. 33–37.
205. Niebuhr M., Mai U., Kapp A., Werfel T. Antibiotic treatment of cutaneous infections with *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis: current antimicrobial resistances and susceptibilities // *Exp Dermatol*. 2008. Vol. 17, N 11. P. 953–957. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00734.x

206. Boguniewicz M., Sampson H., Leung S., et al. Effects of cefuroxime axetil on *Staphylococcus aureus* colonizing and superantigen production in atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2001. Vol. 108, N 4. P. 651–652. doi: 10.1067/mai.2001.118598
207. Тренева М.С., Пампура А.Н. Стратегия выбора антибактериальных препаратов у детей с микробным инфицированием атопического дерматита // *Практическая медицина.* 2011. № 3. С. 136–139.
208. Boguniewicz M., Leung D.Y. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications // *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 125, N 1. P. 4–13. quiz 14–15. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.027
209. Tognetti L., Martinelli C., Berti S., et al. Bacterial skin and soft tissue infections: review of the epidemiology, microbiology, aetiopathogenesis and treatment: a collaboration between dermatologists and infectiologists // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012. Vol. 26, N 8. P. 931–941. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04416.x
210. Petry V., Bessa G.R., Poziomczyk C.S., et al. Bacterial skin colonization and infections in patients with atopic dermatitis // *An Bras Dermatol.* 2012. Vol. 87, N 5. P. 729–734. doi: 10.1590/s0365-05962012000500010
211. Wollenberg A. Eczema herpeticum // *Chem Immunol Allergy.* 2012. Vol. 96. P. 89–95. doi: 10.1159/000331892
212. Niimura M., Nishikawa T. Treatment of eczema herpeticum with oral acyclovir // *Am J Med.* 1988. Vol. 85, N 2A. P. 49–52.
213. Bussmann C., Bockenhoff A., Henke H., et al. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? // *J Allergy Clin Immunol.* 2006. Vol. 118, N 6. P. 1292–1298. doi: 10.1016/j.jaci.2006.07.054
214. Darsow U., Forer I., Ring J. Allergen-specific immunotherapy in atopic eczema // *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011. Vol. 11, N 4. P. 277–283. doi: 10.1007/s11882-011-0194-7
215. Bae J.M., Choi Y.Y., Park C.O., et al. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J Allergy Clin Immunol.* 2013. Vol. 132, N 1. P. 110–117. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.044
216. Ring J. Successful hyposensitization treatment in atopic eczema: results of a trial in monozygotic twins // *Br J Dermatol.* 1982. Vol. 107, N 5. P. 597–602. doi: 10.1111/j.1365-2133.1982.tb00412.x
217. Glover M.T., Atherton D.J. A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema // *Clin Exp Allergy.* 1992. Vol. 22, N 4. P. 440–446. doi: 10.1111/j.1365-2222.1992.tb00145.x
218. Zachariae H., Cramers M., Herlin T., et al. Non-specific immunotherapy and specific hyposensitization in severe atopic dermatitis // *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1985. Vol. 114. P. 48–54. doi: 10.2340/000155551144854
219. Елисютина О.Г., Феденко Е.С. Место специфической иммунотерапии в лечении больных атопическим дерматитом, осложненным рецидивирующей пиодермией // *Физиология и патология иммунной системы.* 2006. № 8. С. 15.
220. Novak N., Bieber T., Hoffmann M., et al. Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2012. Vol. 130, N 4. P. 925–931e4. doi: 10.1016/j.jaci.2012.08.004
221. Pajno G.B., Caminiti L., Vita D., et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Allergy Clin Immunol.* 2007. Vol. 120, N 1. P. 164–170. doi: 10.1016/j.jaci.2007.04.008
222. Qin Y.E., Mao J.R., Sang Y.C., Li W.X. Clinical efficacy and compliance of sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides farinae* drops in patients with atopic dermatitis // *Int J Dermatol.* 2014. Vol. 53, N 5. P. 650–655. doi: 10.1111/ijd.12302
223. Liu L., Guo D., Liang Q., et al. The efficacy of sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides farinae* vaccine in a murine atopic dermatitis model // *Clin Exp Allergy.* 2015. Vol. 45, N 4. P. 815–822. doi: 10.1111/cea.12417
224. Roduit C., Frei R., Loss G., et al. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures // *J Allergy Clin Immunol.* 2012. Vol. 130, N 1. P. 130–136 e5. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.043
225. Perkin M.R., Logan K., Tseng A., et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants // *N Engl J Med.* 2016. Vol. 374, N 18. P. 1733–1743. doi: 10.1056/NEJMoa1514210
226. Prell C., Koletzko B. Breastfeeding and complementary feeding // *Dtsch Arztebl Int.* 2016. Vol. 113, N 25. P. 435–444. doi: 10.3238/arztebl.2016.0435
227. Vandenplas Y., Al-Hussaini B., Al-Mannaie K., et al. Prevention of allergic sensitization and treatment of cow's milk protein allergy in early life: the middle-east step-down consensus // *Nutrients.* 2019. Vol. 11, N 7. P. 1444. doi: 10.3390/nu11071444
228. Gruber C. Probiotics and prebiotics in allergy prevention and treatment: future prospects // *Exp Rev Clin Immunol.* 2012. Vol. 8, N 1. P. 17–19. doi: 10.1586/eci.11.74
229. Cuello-Garcia C.A., Brozek J.L., Fiocchi A., et al. Probiotics for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J Allergy Clin Immunol.* 2015. Vol. 136, N 4. P. 952–961. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.031
230. Panduru M., Panduru N.M., Sălăvăstru C.M., Tiplica G.S. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015. Vol. 29, N 2. P. 232–242. doi: 10.1111/jdv.12496
231. Muraro A., Halken S., Arshad S.H., et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy // *Allergy.* 2014. Vol. 69, N 5. P. 590–601. doi: 10.1111/all.12398
232. Kantor R., Kim A., Thyssen J.P., Silverberg J.I. Association of atopic dermatitis with smoking: a systematic review and meta-analysis // *J Am Acad Dermatol.* 2016. Vol. 75, N 6. P. 1119–1125e1. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.017
233. Kathuria P., Silverberg J.I. Association of pollution and climate with atopic eczema in US children // *Pediatr Allergy Immunol.* 2016. Vol. 27, N 5. P. 478–485. doi: 10.1111/pai.12543
234. Morgenstern V., Zutavern A., Cyrys J., et al. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children // *Am J Respir Crit Care Med.* 2008. Vol. 177, N 12. P. 1331–1337. doi: 10.1164/rccm.200701-036OC
235. Hidaka T., Ogawa E., Kobayashi E.H., et al. The aryl hydrocarbon receptor AhR links atopic dermatitis and air pollution via induction of the neurotrophic factor artemin // *Nat Immunol.* 2017. Vol. 18, N 1. P. 64–73. doi: 10.1038/ni.3614

236. Ricci G., Bendandi B., Aiazzi R., et al. Three years of Italian experience of an educational program for parents of young children affected by atopic dermatitis: improving knowledge produces lower anxiety levels in parents of children with atopic dermatitis // *Pediatr Dermatol*. 2009. Vol. 26, N 1. P. 1–5. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00813.x
237. Staab D., Diepgen T.L., Fartasch M., et al. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial // *BMJ*. 2006. Vol. 332, N 7547. P. 933–938. doi: 10.1136/bmj.332.7547.933
238. Lambert J., Bostoen J., Geusens B., et al. A novel multidisciplinary educational programme for patients with chronic skin diseases: Ghent pilot project and first results // *Arch Dermatol Res*. 2011. Vol. 303, N 1. P. 57–63. doi: 10.1007/s00403-010-1082-z
239. Kupfer J., Gieler U., Diepgen T.L., et al. Structured education program improves the coping with atopic dermatitis in children and their parents—a multicenter, randomized controlled trial // *J Psychosom Res*. 2010. Vol. 68, N 4. P. 353–358. doi: 10.1016/j.jpsychores.2009.04.014
240. Staab D., von Rueden U., Kehrt R., et al. Evaluation of a parental training program for the management of childhood atopic dermatitis // *Pediatr Allergy Immunol*. 2002. Vol. 13, N 2. P. 84–90. doi: 10.1034/j.1399-3038.2002.01005.x Veien
241. Kiriya T., Sugiura H., Uehara M. Residual washing detergent in cotton clothes: a factor of winter deterioration of dry skin in atopic dermatitis // *J Dermatol*. 2003. Vol. 30, N 10. P. 708–712. doi: 10.1111/j.1346-8138.2003.tb00463.x
242. Schmid-Wendtner M.H., Korting H.C. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function // *Skin Pharmacol Physiol*. 2006. Vol. 19, N 6. P. 296–302. doi: 10.1159/000094670
243. Simpson E., Trookman N.S., Rizer R.L., et al. Safety and tolerability of a body wash and moisturizer when applied to infants and toddlers with a history of atopic dermatitis: results from an open-label study // *Pediatr Dermatol*. 2012. Vol. 29, N 5. P. 590–597. doi: 10.1111/j.1525-1470.2012.01809.x
244. Hon K.L., Leung T.F., Wong Y., et al. A survey of bathing and showering practices in children with atopic eczema // *Clin Exp Dermatol*. 2005. Vol. 30, N 4. P. 351–354. doi: 10.1111/j.1365-2230.2005.01748.x
245. Wollenberg A., Vogel S., Renner E.D. [Vaccinations with atopic dermatitis and other chronic inflammatory skin diseases. (In German)] // *Hautarzt*. 2010. Vol. 61, N 11. P. 985–993. doi: 10.1007/s00105-010-2019-3
246. Bath-Hextall F., Delamere F., Williams H. Dietary exclusions for improving established atopic eczema in adults and children systematic review // *Allergy*. 2009. Vol. 64, N 2. P. 258–264. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01917.x
247. Национальный календарь профилактических прививок. Приложение N 1 к приказу Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н. Режим доступа: <https://base.garant.ru/70647158/53f89421bbdf741eb2d1ecc4ddb4c33/>. Дата обращения: 15.12.2020.
248. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 634 с.
249. Samrana R., Dzoro S., Mittermann I., et al. Molecular aspects of allergens in atopic dermatitis // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 17, N 4. P. 269–277. doi: 10.1097/ACI.0000000000000378
250. Cartledge N., Chan S. Atopic Dermatitis and food allergy: a paediatric approach // *Curr Pediatr Rev*. 2018. Vol. 14, N 3. P. 171–179. doi: 10.2174/1573396314666180613083616
251. Darsow U., Laifaoui J., Kerschenlohr K., et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: A European multicenter study // *Allergy*. 2004. Vol. 59, N 12. P. 1318–1325. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00556.x
252. Tamagawa-Mineoka R., Katoh N. Atopic dermatitis: identification and management of complicating factors // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 8. P. 2671. doi: 10.3390/ijms21082671
253. Werfel T., Heratizadeh A., Niebuhr M., et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 136, N 1. P. 96–103.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.015
254. Caut C., Leach M., Steel A. Dietary guideline adherence during preconception and pregnancy: A systematic review // *Matern Child Nutr*. 2020. Vol. 16, N 2. P. e12916. doi: 10.1111/mcn.12916
255. Sugita K., Akdis C.A. Recent developments and advances in atopic dermatitis and food allergy // *Allergol Int*. 2020. Vol. 69, N 2. P. 204–214. doi: 10.1016/j.alit.2019.08.013
256. Fedenko E., Elisyutina O., Shtyrbul O., et al. Microarray-based IgE serology improves management of severe atopic dermatitis in two children // *Pediatr Allergy Immunol*. 2016. Vol. 27, N 6. P. 645–649. doi: 10.1111/pai.12572
257. Alexander D.D., Cabana M.D. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010. Vol. 50, N 4. P. 422–430.
258. Niggemann B., Reibel S., Wahn U. The atopy patch test (APT) — a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis // *Allergy*. 2000. Vol. 55, N 3. P. 281–285.
259. Sampson H.A., Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol*. 1984. Vol. 74, N 1. P. 26–33.
260. Roehr C.C., Reibel S., Ziegert M., et al. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2001. Vol. 107, N 3. P. 548–553. doi: 10.1067/mai.2001.112849

REFERENCES

1. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38(4):441–446. doi: 10.1038/ng1767
2. McGirt LY, Beck LA. Innate immune defects in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):202–208. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.033
3. Bao L, Zhang H, Chan LS. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAKSTAT*. 2013;2(3):e24137. doi: 10.4161/jkst.24137
4. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham N.M. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425–437. doi: 10.1080/1744666X.2017.1298443
5. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic der-

- matitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):336–349. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.010
6. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
 7. Kubanov AA, Bogdanova EV. Organization and results of medical care in the profile of dermatovenerology in the Russian Federation. The results of 2018. *Bulletin of Dermatology and Venereology.* 2019;95(4):8–23. (In Russ). doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23
 8. Schneider L, Hanifin J, Boguniewicz M, et al. Study of the atopic march: development of atopic comorbidities. *Pediatr Dermatol.* 2016;33(4):388–398. doi: 10.1111/pde.12867
 9. Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy.* 2012;67(12):1475–1482. doi: 10.1111/all.12049
 10. Van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):565–569. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.042
 11. Eckert L, Gupta S, Amand C, et al. The burden of atopic dermatitis in US adults: Health care resource utilization data from the 2013 National Health and Wellness Survey. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):54–61.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.002
 12. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5):709–714. doi: 10.1067/mai.2001.118786
 13. Aw M, Penn J, Gauvreau GM, et al. Atopic march: collegium internationale allergologicum update 2020. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(1):1–10. doi: 10.1159/000502958
 14. Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2010;30(3):269–280. doi: 10.1016/j.iac.2010.06.003
 15. Hill DA, Spergel JM. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(2):131–137. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.037
 16. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):209–213. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.043
 17. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):925–931. doi: 10.1016/j.jaci.2004.01.778
 18. Atopic dermatitis: recommendations for practitioners. The Russian conciliatory national document on atopic dermatitis. Ed. by P.M. Khaitov, A.A. Kubanov. Moscow: Pharmacus Print; 2002. 192 p. (In Russ).
 19. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1980;60(92):44–47. doi: 10.2340/00015555924447
 20. 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
 21. Ryan C, Amor KT, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part II. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(6):949–972. doi: 10.1016/j.jaad.2010.02.062
 22. Arbes SJ, Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(2):377–383. doi: 10.1016/j.jaci.2005.05.017
 23. Clinical dermatovenerology. Vol. II. Ed. by Yu.K. Skripkin, Yu.S. Butov. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 928 p.
 24. Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, et al. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(2):288–294. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.062
 25. Oranje AP, Stalder JF, Taieb A, et al. Scoring of atopic dermatitis by SCORAD using a training atlas by investigators from different disciplines. ETAC Study Group. Early Treatment of the Atopic Child. *Pediatr Allergy Immunol.* 1997;8(1):28–34. doi: 10.1111/j.1399-3038.1997.tb00139.x
 26. Schram ME, Spuls PI, Leeftang MM, et al. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy.* 2012;67(1):99–106. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02719.x
 27. Giam Y.C., Hebert A.A., Dizon M.V. A review on the role of moisturizers for atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy.* 2016;6(2):120–128. doi: 10.5415/apallergy.2016.6.2.120
 28. Breternitz M, Kowatzki D, Langenauer M, et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation. *Skin Pharmacol Physiol.* 2008;21(1):39–45. doi: 10.1159/000111134
 29. Verallo-Rowell VM, Dillague KM, Syah-Tjundawan BS. Novel antibacterial and emollient effects of coconut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis. *Dermatitis.* 2008;19(6):308–315.
 30. Simpson E, Dutronc Y. A new body moisturizer increases skin hydration and improves atopic dermatitis symptoms among children and adults. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(7):744–749.
 31. Lindh JD, Bradley M. Clinical effectiveness of moisturizers in atopic dermatitis and related disorders: a systematic review. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16(5):341–359. doi: 10.1007/s40257-015-0146-4
 32. Miller DW, Koch SB, Yentzer BA, et al. An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more cost-effective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(5):531–537.
 33. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology.* 2007;214(1):61–67. doi: 10.1159/000096915
 34. Msika P, De Belilovsky C, Piccardi N, et al. New emollient with topical corticosteroid-sparing effect in treatment of childhood atopic dermatitis: SCORAD and quality of life improvement. *Pediatr Dermatol.* 2008;25(6):606–612. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00783.x
 35. Lucky AW, Leach AD, Laskarzewski P, Wenck H. Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol.* 1997;14(4):321–324. doi: 10.1111/j.1525-1470.1997.tb00968.x
 36. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(1):73–82. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02351.x
 37. Sugarman JL, Parish LC. Efficacy of a lipid-based barrier repair formulation in moderate-to-severe pediatric atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol.* 2009;8(12):1106–1111.

38. Leung TN, Chow CM, Chow MP, et al. Clinical guidelines on management of atopic dermatitis in children. *Hong Kong J Paediatr* (new series). 2013;18(2):96–104.
39. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, et al. ETFAD/EADV Eczema Task Force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(3):317–328. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03415.x
40. Chiang C, Eichenfield LF. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(3):273–278. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00911.x
41. Guidance on Prescribing. In: British National Formulary No.60. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2010.
42. Dabade TS, Davis DM, Wetter DA, et al. Wet dressing therapy in conjunction with topical corticosteroids is effective for rapid control of severe pediatric atopic dermatitis: experience with 218 patients over 30 years at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(1):100–106. doi: 10.1016/j.jaad.2011.06.025
43. Devillers AC, Oranje AP. Efficacy and safety of ‘wet-wrap’ dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature. *Br J Dermatol*. 2006;154(4):579–585. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07157.x
44. Devillers AC, de Waard-van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP. Treatment of refractory atopic dermatitis using ‘wet-wrap’ dressings and diluted corticosteroids: results of standardized treatment in both children and adults. *Dermatology*. 2002;204(1):50–55. doi: 10.1159/000051810
45. Goodyear HM, Spowart K, Harper JI. ‘Wet-wrap’ dressings for the treatment of atopic eczema in children. *Br J Dermatol*. 1991;125(6):604. doi: 10.1111/j.1365-2133.1991.tb14807.x
46. Brenninkmeijer EE, Spuls PI, Lindeboom R, et al. Excimer laser vs. clobetasol propionate 0.05% ointment in prurigo form of atopic dermatitis: a randomized controlled trial, a pilot. *Br J Dermatol*. 2010;163(4):823–831. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09858.x
47. Pels R, Sterry W, Lademann J. Clobetasol propionate — where, when, why? *Drugs Today (Barc)*. 2008;44(7):547–557. doi: 10.1358/dot.2008.44.7.112221
48. Breneman D, Fleischer AB, Kaplan D, et al. Clobetasol propionate 0.05% lotion in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized evaluation versus clobetasol propionate emollient cream. *J Drugs Dermatol*. 2005;4(3):330–336.
49. Feldman SR. Relative efficacy and interchangeability of various clobetasol propionate vehicles in the management of steroid-responsive dermatoses. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2005;66(3):154–171. doi: 10.1016/j.curtheres.2005.06.010
50. Datz B, Yawalkar S. A double-blind, multicenter trial of 0.05% halobetasol propionate ointment and 0.05% clobetasol 17-propionate ointment in the treatment of patients with chronic, localized atopic dermatitis or lichen simplex chronicus. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(6 Pt 2):1157–1160. doi: 10.1016/0190-9622(91)70316-t
51. Viglioglia P, Jones ML, Peets EA. Once-daily 0.1% mometasone furoate cream versus twice-daily 0.1% betamethasone valerate cream in the treatment of a variety of dermatoses. *J Int Med Res*. 1990;18(6):460–467. doi: 10.1177/030006059001800603
52. Vanderploeg DE. Betamethasone dipropionate ointment in the treatment of psoriasis and atopic dermatitis: a double-blind study. *South Med J*. 1976;69(7):862–863. doi: 10.1097/00007611-197607000-00017
53. Queille C, Pommarede R, Saurat JH. Efficacy versus systemic effects of six topical steroids in the treatment of atopic dermatitis of childhood. *Pediatr Dermatol*. 1984;1(3):246–253.
54. Cabrera ME. Treatment of severe or resistant corticosteroid-responsive dermatoses with Diprolene cream. *J Int Med Res*. 1984;12(3):163–169. doi: 10.1177/030006058401200305
55. Lodolo JC. Diprolene cream in the treatment of severe or resistant corticosteroid-responsive dermatoses. *J Int Med Res*. 1984;12(2):114–120. doi: 10.1177/030006058401200209
56. Peterkin GA, Morley WN, Chalmers D. Triamcinolone and fluocinolone acetonide ointments in atopic eczema. *Br Med J*. 1962;1(5289):1392. doi: 10.1136/bmj.1.5289.1392
57. Hanifin JM. Atopic dermatitis. Special clinical complications. *Postgrad Med*. 1983;74(3):188–199. doi: 10.1080/00325481.1983.11698425
58. Cadmus SD, Sebastian KR, Warren D, et al. Efficacy and patient opinion of wet-wrap dressings using 0.1% triamcinolone acetonide ointment vs cream in the treatment of pediatric atopic dermatitis: A randomized split-body control study. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(4):437–441.
59. Wolkerstorfer A, Strobos MA, Glazenburg EJ, et al. Fluticasone propionate 0.05% cream once daily versus clobetasone butyrate 0.05% cream twice daily in children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(2 Pt 1):226–231. doi: 10.1016/s0190-9622(98)70080-5
60. Bleehe SS, Chu AC, Hamann I, et al. Fluticasone propionate 0.05% cream in the treatment of atopic eczema: a multicentre study comparing once-daily treatment and once-daily vehicle cream application versus twice-daily treatment. *Br J Dermatol*. 1995;133(4):592–597. doi: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb02711.x
61. Belousova TA, Goryachkina MV. Experience of using fluticasone propionate (Kutivate) in the treatment of psoriasis, eczema and atopic dermatitis. *Effective Pharmacotherapy*. 2010;(9):24–29. (In Russ).
62. Prakash A, Benfield P. Topical mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders. *Drugs*. 1998;55(1):145–163. doi: 10.2165/00003495-199855010-00009
63. Vernon HJ, Lane AT, Weston W. Comparison of mometasone furoate 0.1% cream and hydrocortisone 1.0% cream in the treatment of childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(4):603–607. doi: 10.1016/0190-9622(91)70092-g
64. Lebwohl M. A comparison of once-daily application of mometasone furoate 0.1% cream compared with twice-daily hydrocortisone valerate 0.2% cream in pediatric atopic dermatitis patients who failed to respond to hydrocortisone: mometasone furoate study group. *Int J Dermatol*. 1999;38(8):604–606. doi: 10.1046/j.1365-4362.1999.00759.x
65. Tomilova AYU, Torshkoeva RM, Gevorkyan AK, Voznesenskaya NI. Efficacy and safety of mometasone furoate in atopic dermatitis in children. *Pediatric Pharmacology*. 2009;6(4):123–127. (In Russ).
66. Shaipov TS, Mazitova LP. The use of mometasone furoate in the treatment of atopic dermatitis in children. *Pediatric Pharmacology*. 2007;4(5):41–44. (In Russ).
67. Nenasheva NM. Features of atopic dermatitis in adult patients Effective pharmacotherapy. *Dermatovenerology and Dermatocosmetology*. 2012;(3):6–15. (In Russ).

68. Lane AT. Efficacy and safety of topical steroids in paediatric atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1997;8:S24–S27.
69. Faergemann J, Christensen O, Sjøvall P, et al. An open study of efficacy and safety of long-term treatment with mometasone furoate fatty cream in the treatment of adult patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14(5):393–396.
70. Haneke E. The treatment of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate (MPA), a new topical corticosteroid. *J Dermatol Treatm.* 2009;3(Suppl. 2):13–15. doi: 10.3109/09546639209092767
71. Luger TA. Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(3):251–258. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03789.x
72. Bieber T, Vick K, Fölster-Holst R, et al. Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. *Allergy.* 2007;62(2):184–189. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01269.x
73. Kondratieva YuS, Karkhova VV. Experience of using 0.1% methylprednisolone aceponate in the complex therapy of steroid-sensitive dermatoses. *Bulletin of Dermatology and Venereology.* 2016;(1):93–98. (In Russ).
74. Chikin VV. Methylprednisolone aceponate and dexpanthenol in topical therapy of patients with AtD. *Bulletin of Dermatology and Venereology.* 2014;90(5):112–116. (In Russ). doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-5-112-116
75. Lassus A. Alclometasone dipropionate cream 0.05% versus clobetasone butyrate cream 0.05%. A controlled clinical comparison in the treatment of atopic dermatitis in children. *Int J Dermatol.* 1984;23(8):565–566. doi: 10.1111/j.1365-4362.1984.tb04214.x
76. Panja SK, Gangopadhaya AK, Sharma SD. A randomised, double-blind comparison of alclometasone dipropionate 0.05% cream in atopic dermatitis and other dermatoses. *Indian J Dermatol.* 1988;33(1):1–4.
77. Makarova IV, Gaiduk IM, Zhiglinskaya OV, et al. The use of 0.05% cream of alclomethasone dipropionate in the treatment of atopic dermatitis in young children. *Questions of Modern Pediatrics.* 2004;3(4):84–87. (In Russ).
78. Korotky NG, Tikhomirov AA, Gamayunov BN. Evaluation of the clinical efficacy of the modern steroid alclomethasone dipropionate (Afloderm) in the external therapy of atopic dermatitis in children. *Clinical Dermatology and Venereology.* 2007;(6):24–31. (In Russ).
79. Toropova NP, Cherkasova LA, Platonova IN, et al. Experience of using the drug “Afloderm” (alclomethasone dipropionate) in pediatric dermatological practice. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2003;(3):39–40. (In Russ).
80. Veien NK, Hattel T, Justesen O, et al. Hydrocortisone 17-butyrate (Locoid) 0.1% cream versus hydrocortisone (Uniderm) 1% cream in the treatment of children suffering from atopic dermatitis. *J Int Med Res.* 1984;12(5):310–313. doi: 10.1177/030006058401200509
81. Rajka G, Verjans HL. Hydrocortisone 17-butyrate (Locoid) 0.1% fatty cream versus desonide (Apoler) 0.1% ointment in the treatment of patients suffering from atopic dermatitis. *J Int Med Res.* 1986;14(2):85–90. doi: 10.1177/030006058601400206
82. Abramovits A, Oquendo M. Hydrocortisone butyrate 0.1% lipocream in pediatric patients with atopic dermatitis. *SKINmed.* 2010;8(2):72–79.
83. Koopmans B, Lasthein Andersen B, Mork NJ, et al. Multicentre randomized double-blind study of locoid lipocream fatty cream twice daily versus locoid lipocream once daily and locobase once daily. *J Dermatol Treat.* 1995;6(2):103–106. doi: 10.3109/09546639509097161
84. Saki N, Jowkar F, Alyaseen S, et al. Comparison of sertaconazole 2% cream versus hydrocortisone 1% ointment in the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2013;24(6):447–449. doi: 10.3109/09546634.2013.782384
85. Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(3):547–555. doi: 10.1067/mai.2002.121832
86. Matheson R, Kempers S, Breneman D, et al. Hydrocortisone butyrate 0.1% lotion in the treatment of atopic dermatitis in pediatric subjects. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(3):266–271.
87. Sears HW, Bailer JW, Yeadon A. Efficacy and safety of hydrocortisone butyrate 0.1% cream in patients with atopic dermatitis. *Clin Ther.* 1997;19(4):710–719.
88. Ignatiev DV, Kochergin NG. Local corticosteroids in the practice of a dermatologist. Features of hydrocortisone butyrate (locoid). *Dermatology. Appendix Journal Consilium Medicum.* 2007;(1):50–54. (In Russ).
89. Udompataikul M, Limpa-o-Vart D. Comparative trial of 5% dexpanthenol in water-in-oil formulation with 1% hydrocortisone ointment in the treatment of childhood atopic dermatitis: a pilot study. *J Drugs Dermatol.* 2012;11(3):366–374.
90. Udompataikul M, Srisatwaja W. Comparative trial of moisturizer containing licochalcone A vs. hydrocortisone lotion in the treatment of childhood atopic dermatitis: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(6):660–665.
91. Sergeev YuV, Ivanov OL, Novikov DK, et al. Atopic dermatitis: modern diagnosis and treatment. *Immunopathology, Allergology, Infectology.* 2001;(4):39–63. (In Russ).
92. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, et al. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2005;330(7490):516.
93. Ruzicka T, Bieber T, Schöpf E, et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 1997;337(12):816–821. doi: 10.1056/NEJM199709183371203
94. Reitamo S, Wollenberg A, Schöpf E, et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 2000;136(8):999–1006. doi: 10.1001/archderm.136.8.999
95. Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2010;21(3):144–156. doi: 10.3109/09546630903401470
96. Bornhövd EC, Burgdorf WH, Wollenberg A. Immunomodulatory macrolactams for topical treatment of inflammatory skin diseases. *Curr Opin Investig Drugs.* 2002;3(5):708–712.
97. Lubbe J. Klinische Erfahrungen mit topischen Calcineurininhibitoren in der Praxis. *Hautarzt.* 2003;54(5):432–439.
98. Reitamo S, Ortonne JP, Sand C, et al. A multicentre, randomized, double-blind, controlled study of long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with moderate

- to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2005;152(6):1282–1289. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06592.x
99. Patel RR, Vander Straten MR, Korman NJ. The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 2003;139(9):1184–1186. doi: 10.1001/archderm.139.9.1184
100. Wollenberg A, Sidhu MK, Odeyemi I, et al. Economic evaluation of secondary prophylactic treatment with tacrolimus 0.1% ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1322–1330. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08807.x
101. Healy E, Bentley A, Fidler C, Chambers C. Cost-effectiveness of tacrolimus ointment in adults and children with moderate and severe atopic dermatitis: twice-weekly maintenance treatment vs. standard twicedaily reactive treatment of exacerbations from a third party payer (U.K. National Health Service) perspective. *Br J Dermatol.* 2011;164(2):387–395. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10141.x
102. Reitamo S, Mandelin J, Rubins A, et al. The pharmacokinetics of tacrolimus after first and repeated dosing with 0.03% ointment in infants with atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2009;48(4):348–355. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.03853.x
103. Reitamo S, Rustin M, Harper J, et al. A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0.1% tacrolimus ointment in children and adult patients. *Br J Dermatol.* 2008;159(4):942–951. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08747.x Ruzicka
104. Mandelin JM, Remitz A, Virtanen HM, et al. A 10-year open follow-up of eczema and respiratory symptoms in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus for the first 4 years. *J Dermatolog Treat.* 2010;21(3):167–170. doi: 10.3109/09546630903493329
105. Mandelin J, Remitz A, Virtanen HM, et al. One-year treatment with 0.1% tacrolimus ointment versus a corticosteroid regimen in adults with moderate to severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, comparative trial. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(2):170–174. doi: 10.2340/00015555-0803
106. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, et al. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. Pediatric Tacrolimus Study Group. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(4 Pt 1):637–644. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70281-7
107. Elisyutina OG, Fedenko ES, Shtyrbul OV, Niyazov DD. The use of tacrolimus in patients with moderate and severe atopic dermatitis. The first clinical experience in Russia. *Russian Journal of Allergy.* 2011;(6):68–76. (In Russ).
108. Proshutinskaya DV, Butareva MM, Inoyatova LA. New possibilities of therapy of atopic dermatitis in children and adults. *Bulletin of Dermatology and Venereology.* 2013;(3):78–82. (In Russ).
109. Samtsov AV, Sukharev AV, Patrushev AV, Bondar OI. Clinical efficacy, safety and tolerability of 0.1% tacrolimus ointment in the treatment of moderate and severe atopic dermatitis. *Bulletin of Dermatology and Venereology.* 2012;(2):71–77. (In Russ).
110. Samtsov AV, Sukharev AV, Patrushev AV. Treatment of atopic dermatitis: advantages of tacrolimus over topical corticosteroids. *Effective Pharmacotherapy.* 2014;(19):4–10. (In Russ).
111. Van Leent EJ, Graber M, Thurston M, et al. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1998;134(7):805–809. doi: 10.1001/archderm.134.7.805
112. Meurer M, Fölster-Holst R, Wozel G, et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology.* 2002;205(3):271–277. doi: 10.1159/000065863
113. Wahn U, Bos J, Goodfield M, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics.* 2002;110(1 Pt 1):e2. doi: 10.1542/peds.110.1.e2
114. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr.* 2003;142(2):155–162. doi: 10.1067/mpd.2003.65
115. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(4):495–504. doi: 10.1067/mjd.2002.122187
116. Langley RG, Eichenfield LF, Lucky AW, et al. Sustained efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% when used long-term (up to 26 weeks) to treat children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2008;25(3):301–307. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00671.x
117. Luger T, van Leent EJ, Graeber M, et al. SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2001;144(4):788–794. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04134.x
118. Eichenfield LF, Thaci D, de Prost Y, et al. Clinical management of atopic eczema with pimecrolimus cream 1% (Elidel) in paediatric patients. *Dermatology.* 2007;11(Suppl 1):3–17. doi: 10.1159/000102116
119. Reda AM, Elgendi A, Ebraheem AI, et al. A practical algorithm for topical treatment of atopic dermatitis in the Middle East emphasizing the importance of sensitive skin areas. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(4):366–373. doi: 10.1080/09546634.2018.1524823
120. Kubanov AA, Petrovsky FI. Activated zinc pyrithione (Skin cap). Mechanisms of action. Clinical application. *Bulletin of Dermatology and Venereology.* 2009;(5):35–42. (In Russ).
121. Fassakhov RS, Pampura AN, Korostovtsev DS, et al. Skin-Cap in the treatment of atopic dermatitis in children (according to the results of the Russian multicenter study KADET). *Russian Journal of Allergy.* 2007;(2):75–81. (In Russ).
122. Fassakhov RS, Pampura AN, Korostovtsev DS, et al. Efficacy and safety of activated zinc pyrithione (skin cap) in the treatment of atopic dermatitis in children (results of a Russian multicenter study). *Bulletin of Pediatric Pharmacology and Nutriciology.* 2006;3(6):28–31. (In Russ).
123. Neurodermatoses. In: Skin and venereal diseases: A guide for doctors. In two volumes. 2nd ed., reprint. and additional vol. 2. Ed. by Yu.K. Skripkin, V.N. Mordovtsev. Moscow: Meditsina; 1999. P. 9–49. (In Russ).
124. Yoshida H, Niimura M, Ueda H, et al. Clinical evaluation of ketotifen syrup on atopic dermatitis: a comparative multicenter double-blind study of ketotifen and clemastine. *Ann Allergy.* 1989;62(6):507–512.
125. Grigorieva I, Sergeev A, Manina I, Kudryavtseva E. Immunopathology and biochemical bases of atopic states. *Doctor.* 2012;(4):86–91. (In Russ).
126. Morozova SV, Luss LV. Chloropyramine: modern aspects of application. *Current Pediatrics.* 2007;6(1):137–140. (In Russ).

127. Goryachkina MV, Belousova TA. Chloropyramine: clinical aspects of application. *Russian Medical Journal. Medical Review*. 2014;22(24):1785–1789. (In Russ).
128. Petrova KS, Petrova GA. Chloropyramine (suprastin) — modern aspects of the use in the treatment of allergodermatoses. *Russian Medical Journal*. 2014;22(8):617–620. (In Russ).
129. Revyakina VA. Antihistamines in clinical practice. *Russian Medical Journal*. 2014;22(11):854–856. (In Russ).
130. Behrendt H, Ring J. Histamine, antihistamines and atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 1990;20(Suppl 4):25–30. doi: 10.1111/j.1365-2222.1990.tb02473.x
131. Langeland T, Fagertun HE, Larsen S. Therapeutic effect of loratadine on pruritus in patients with atopic dermatitis. A multi-crossover-designed study. *Allergy*. 1994;49(1):22–26. doi: 10.1111/j.1398-9995.1994.tb00768.x
132. Monroe EW. Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyzine, and placebo in chronic idiopathic urticaria and atopic dermatitis. *Clin Ther*. 1992;14(1):17–21.
133. Popova IS, Matushevskaya EV, Svirshchevskaya EV. Double-blind placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of clarotadine in atopic dermatitis. *RMJ*. 2001;9(4):477–483. (In Russ).
134. Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta K, et al. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Ann Allergy*. 1993;70(2):127–133.
135. La Rosa M, Ranno C, Musarra I, et al. Double-blind study of cetirizine in atopic eczema in children. *Ann Allergy*. 1994;73(2):117–122.
136. Pavlova OV. Experience of using cetirizine (allertek) in the treatment of patients with atopic dermatitis and eczema. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2005;(4):41–43. (In Russ).
137. Makarova IV, Zhiglinskaya OV, Mikhailova EA, Sukhorukova VG. Comparative efficacy of generic cetirizine (Egis production, Hungary) and original in the form of drops in the complex therapy of atopic dermatitis in young children. *Current Pediatrics*. 2007;6(3):85–88. (In Russ).
138. Samsygina GA. Allergic diseases in children. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 272 p. (In Russ).
139. Delyagin VM, Urazbagambetov A. The use of Suprastinex (levocetirizine) in atopy in children and adolescents. *Russian Medical Journal*. 2012;20(16):828–830. (In Russ).
140. Elisyutina OG, Fedenko ES, Fedoskova TG, Luss LV. Efficacy of levocetirizine therapy in patients with allergodermatoses. *Russian Journal of Allergy*. 2012;(5):69–75. (In Russ).
141. Tamrazova OB. Pathogenetic therapy of children suffering from severe forms of atopic dermatitis. *Russian Medical Journal*. 2013;(2):108–114. (In Russ).
142. Nazhmutdinova DK, Shvets OI. Levocetirizine: reboot. *Russian Medical Journal*. 2011;19(21):1324–1326. (In Russ).
143. Kamaev AV, Trusova OV, Kamaeva IA. Itching in atopic dermatitis in children: known mechanisms and possibilities of its long-term control. *Russian Medical Journal*. 2015;23(3):142–146. (In Russ).
144. Monakhov SA, Korzhachkina NB, Olisova OYu. Narrow-wave phototherapy 311 nm in the treatment of patients with atopic dermatitis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2012;(3):25–27. (In Russ).
145. Majoie IM, Oldhoff JM, van Weelden H, et al. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(1):77–84. doi: 10.1016/j.jaad.2008.08.048
146. Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, et al. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;357(9273):2012–2016. doi: 10.1016/S0140-6736(00)05114-X
147. Clayton TH, Clark SM, Turner D, Goulden V. The treatment of severe atopic dermatitis in childhood with narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(1):28–33.
148. Seccombe L, Wynne MD, Clancy C, et al. A retrospective review of phototherapy in children, at a tertiary paediatric dermatology unit. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2021;37(1):34–38.
149. Gambichler T, Othlinghaus N, Tomi NS, et al. Medium-dose ultraviolet (UV) A1 vs. narrowband UVB phototherapy in atopic eczema: a randomized crossover study. *Br J Dermatol*. 2009;160(3):652–658. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08984.x
150. Bogaczewicz J, Malinowska K, Sysa-Jedrzejowska A, Wozniacka A. Medium-dose ultraviolet A1 phototherapy improves SCORAD index and increases mRNA expression of interleukin-4 without direct effect on human β defensin-1, interleukin-10, and interleukin-31. *Int J Dermatol*. 2016;55(7):e380–385. doi: 10.1111/ijd.13213
151. Tzaneva S, Seeber A, Schwaiger M, et al. High-dose versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:503–507.
152. Malinowska K, Wozniacka A, Bogaczewicz J. The impact of medium dose UVA1 phototherapy on pruritus, DLQI and SCORAD index in patients with atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37(6):962–967.
153. Abeck D, Schmidt T, Fesq H, et al. Long-term efficacy of medium-dose UVA1 phototherapy in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42 (2 Pt 1):254–257.
154. Pugashetti R, Lim HW, Koo J. Broadband UVB revisited: is the narrowband UVB fading limiting our therapeutic options? *J Dermatolog Treat*. 2010;21(6):326–330. doi: 10.3109/09546630903341986
155. Tzaneva S, Kittler H, Holzer G, et al. 5-Methoxypsoralen plus ultraviolet (UV) A is superior to medium-dose UVA1 in the treatment of severe atopic dermatitis: a randomized crossover trial. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):655–660. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09514.x
156. Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol*. 2014;170(3):501–513. doi: 10.1111/bjd.12645
157. Pérez-Ferriols A, Aranegui B, Pujol-Montcusí JA, et al. Phototherapy in atopic dermatitis: a systematic review of the literature. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(5):387–401. doi: 10.1016/j.ad.2014.12.017
158. Uetsu N, Horio T. Treatment of persistent severe atopic dermatitis in 113 Japanese patients with oral psoralen photo-chemotherapy. *J Dermatol*. 2003;30(6):450–457. doi: 10.1111/j.1346-8138.2003.tb00415.x
159. Physical and rehabilitation medicine. The National Guide. Ed. by G.N. Ponomarenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 688 p. (In Russ).

160. Private physiotherapy: A textbook. Ed. by G.N. Ponomarenko. Moscow: Meditsina; 2005. 744 p. (In Russ).
161. Patrizi A, Raone B, Ravaioli GM. Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;(8):511–520. doi: 10.2147/CCID.S87987
162. Dogra S, Mahajan R. Indian Association of Dermatologists, Venereologists and Leprologists. Phototherapy for atopic dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015;81(1):10–15. doi: 10.4103/0378-6323.148557
163. Kubanova AA, Samsonov VA, Volnukhin VA, et al. Therapy of patients with psoriasis, atopic dermatitis and vitiligo with narrow-band medium-wave ultraviolet radiation with a wavelength of 311 nm. Medical technology No. FS-2006/250 of August 15, 2006. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2008;(3):17–20. (In Russ).
164. Thompson KG, Kim N. Distinguishing myth from fact: photocarcinogenesis and phototherapy. *Dermatol Clin*. 2020;38(1):25–35. doi: 10.1016/j.det.2019.08.003
165. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1282–1293.
166. Paller AS, Bansal A, Simpson EL, et al. Clinically meaningful responses to dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: Post-hoc analyses from a randomized clinical trial. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(1):119–131.
167. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(1):44–56.
168. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, et al. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. *Br J Dermatol*. 2020;182(1):85–96.
169. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020
170. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2287–2303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1
171. De Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1083–1101. doi: 10.1111/bjd.16156
172. Thaçi D, L Simpson E, Deleuran M, et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2). *J Dermatol Sci*. 2019;94(2):266–275. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.02.002
173. Cork MJ, Eckert L, Simpson EL, et al. Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from the randomized trials SOLO 1 and SOLO 2. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(6):606–614. doi: 10.1080/09546634.2019.1612836
174. Snast I, Reiter O, Hodak E, et al. Are biologics efficacious in atopic dermatitis? A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(2):145–165. doi: 10.1007/s40257-017-0324-7
175. Wang FP, Tang XJ, Wei CQ, et al. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci*. 2018;90(2):190–198. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.01.016
176. Czech W, Brautigam M, Weidinger G, Schöpf E. Body weight independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(4):653–659.
177. Harper JI, Ahmed I, Barclay G, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol*. 2000;142(1):52–58. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03241.x
178. Granlund H, Erkkö P, Remitz A, et al. Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2001;81(1):22–27. doi: 10.1080/00015550120235
179. Zurbriggen B, Wuthrich B, Cachelin AB, et al. Comparison of two formulations of cyclosporin A in the treatment of severe atopic dermatitis. A double-blind, single-centre, cross-over pilot study. *Dermatology*. 1999;198(1):56–60. doi: 10.1159/000018065
180. Hijnen DJ, Ten Berge O, Timmer-de Mik L, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with cyclosporin A for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(1):85–89. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01877.x
181. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(5):606–619. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.02023.x
182. Amor KT, Ryan K, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: Part I. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(6):925–946. quiz 947–948. doi: 10.1016/j.jaad.2010.02.063
183. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850–878. doi: 10.1111/jdv.14888
184. Shamov BA. Atopic dermatitis: clinical manifestations and treatment. *Diary of the Kazan Medical School*. 2014;(1):63–65. (In Russ).
185. Jung MY, Chung JY, Lee HY, et al. Antibiotic susceptibility of Staphylococcus aureus in atopic dermatitis: current prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Korea and treatment strategies. *Ann Dermatol*. 2015;27(4):398–403. doi: 10.5021/ad.2015.27.4.398
186. Lübke J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(9):641–654. doi: 10.2165/00128071-200304090-00006
187. Masyukova SA, Gladko EV, Tarasenko GN, et al. Fusidic acid in the treatment of pyodermitis and allergodermatoses complicated by bacterial infection. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2007;(6):54–57. (In Russ).
188. Dvoryankova EV, Korsunskaya IM, Zakharaeva AB, Zhukovsky RO. Atopic dermatitis complicated by secondary

- infection: approaches to therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2011;(26):74–76. (In Russ).
189. Larkova IA. Effective therapy of atopic dermatitis in children complicated by secondary infection. *Medical Advice*. 2016;(1):162–167. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2016-1-162-167
 190. Matushevskaya EV, Svirshchevskaya EV. Atopic dermatitis in the practice of a dermatovenerologist: a rational choice of therapy. *Russian Medical Journal*. 2013;21(8):410–412. (In Russ).
 191. Gong JQ, Lin L, Lin T, et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006;155(4):680–687. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07410.x
 192. Lever R, Hadley K, Downey D, Mackie R. Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy. *Br J Dermatol*. 1988;119(2):189–198. doi: 10.1111/j.1365-2133.1988.tb03201.x
 193. Albanova V. External treatment of atopic dermatitis. *Doctor*. 2006;(2):76–78.
 194. Batoryshina SV, Khaertdinova LA. The concept of local therapy of patients with atopic dermatitis. *Practical Medicine*. 2009;35(3):41–45.
 195. Wachs GN, Maibach HI. Co-operative double-blind trial of an antibiotic/corticoid combination in impetiginized atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1976;95(3):323–328. doi: 10.1111/j.1365-2133.1976.tb07021.x
 196. Schuttelaar ML, Coenraads PJ. A randomized, double-blind study to assess the efficacy of addition of tetracycline to triamcinolone acetonide in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(9):1076–1082. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02716.x
 197. Vasenova VYu, Butov YuS. The use of Polcortolone TS for the treatment of itchy dermatoses complicated by secondary infection. *Russian Medical Journal*. 2013;21(22):1096–1098. (In Russ).
 198. Skripkin YuK, Khamaganova IV. Experience of using oxy-cort and polcortolon TS aerosols in the treatment of allergic dermatoses complicated by pyoderma. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2004;(1):42–43. (In Russ).
 199. Ramsay C, Savoie J, Gilbert M, et al. The treatment of atopic dermatitis with topical fusidic acid and hydrocortisone acetate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1996;7(Suppl. 1):S15–22. doi: 10.1016/0926-9959(96)00032-3
 200. Hjorth N, Schmidt H, Thomsen K. Fusidic acid plus beta-methasone in infected or potentially infected eczema. *Pharmatherapeutica*. 1985;4(1):126–131.
 201. Tarasova MV, Marina TV, Sorokina EA, et al. The expediency of using combined topical glucocorticosteroids in the complex therapy of atopic dermatitis. *Health and Education in the XXI century*. 2008;10(3):383. (In Russ).
 202. Kubanova AA, Proshutinskaya DV, Tekucheva LV, Avdienko IN. Integral approach to external therapy of patients with atopic dermatitis. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2010;(1):20–26. (In Russ).
 203. Nenashva NM. Features of local (external) therapy of atopic dermatitis complicated by infection. *RMJ*. 2015;23(19):1159–1165. (In Russ).
 204. Kungurov NV, Keniksfest YuV, Kohan MM, et al. Combined external therapy of complicated dermatoses. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2005;(2):33–37. (In Russ).
 205. Niebuhr M, Mai U, Kapp A, Werfel T. Antibiotic treatment of cutaneous infections with *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis: current antimicrobial resistances and susceptibilities. *Exp Dermatol*. 2008;17(11):953–957. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00734.x
 206. Boguniewicz M, Sampson H, Leung S, et al. Effects of cefuroxime axetil on *Staphylococcus aureus* colonizing and superantigen production in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(4):651–652. doi: 10.1067/mai.2001.118598
 207. Treneva MS, Pampura AN. Strategy of choosing antibacterial drugs in children with microbial infection of atopic dermatitis. *Practical Medicine*. 2011;(3):136–139. (In Russ).
 208. Boguniewicz M, Leung DY. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):4–13. quiz 14–15. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.027
 209. Tognetti L, Martinelli C, Berti S, et al. Bacterial skin and soft tissue infections: review of the epidemiology, microbiology, aetiopathogenesis and treatment: a collaboration between dermatologists and infectivologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(8):931–941. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04416.x
 210. Petry V, Bessa GR, Poziomczyk CS, et al. Bacterial skin colonization and infections in patients with atopic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2012;87(5):729–734. doi: 10.1590/s0365-05962012000500010
 211. Wollenberg A. Eczema herpeticum. *Chem Immunol Allergy*. 2012;(96):89–95. doi: 10.1159/000331892
 212. Niimura M, Nishikawa T. Treatment of eczema herpeticum with oral acyclovir. *Am J Med*. 1988;85(2A):49–52.
 213. Bussmann C, Bockenhoff A, Henke H, et al. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(6):1292–1298. doi: 10.1016/j.jaci.2006.07.054
 214. Darsow U, Forer I, Ring J. Allergen-specific immunotherapy in atopic eczema. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(4):277–283. doi: 10.1007/s11882-011-0194-7
 215. Bae JM, Choi YY, Park CO, et al. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):110–117. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.044
 216. Ring J. Successful hyposensitization treatment in atopic eczema: results of a trial in monozygotic twins. *Br J Dermatol*. 1982;107(5):597–602. doi: 10.1111/j.1365-2133.1982.tb00412.x
 217. Glover MT, Atherton DJ. A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 1992;22(4):440–446. doi: 10.1111/j.1365-2222.1992.tb00145.x
 218. Zachariae H, Cramers M, Herlin T, et al. Non-specific immunotherapy and specific hyposensitization in severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1985;(114):48–54. doi: 10.2340/000155551144854
 219. Yelisyutina OG, Fedenko ES. The place of specific immunotherapy in the treatment of patients with atopic dermatitis complicated by recurrent pyoderma. *Physiology and Pathology of the Immune System*. 2006;(8):15. (In Russ).
 220. Novak N, Bieber T, Hoffmann M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):925–931e4. doi: 10.1016/j.jaci.2012.08.004

221. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(1):164–170. doi: 10.1016/j.jaci.2007.04.008
222. Qin YE, Mao JR, Sang YC, Li WX. Clinical efficacy and compliance of sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides farinae* drops in patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2014;53(5):650–655. doi: 10.1111/ijd.12302
223. Liu L, Guo D, Liang Q, et al. The efficacy of sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides farinae* vaccine in a murine atopic dermatitis model. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(4):815–822. doi: 10.1111/cea.12417
224. Roduit C, Frei R, Loss G, et al. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(1):130–136e5. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.043
225. Perkin MR, Logan K, Tseng A, et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med.* 2016;374(18):1733–1743. doi: 10.1056/NEJMoa1514210
226. Prell C, Koletzko B. Breastfeeding and complementary feeding. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(25):435–444. doi: 10.3238/arztebl.2016.0435
227. Vandenplas Y, Al-Hussaini B, Al-Mannaie K, et al. Prevention of allergic sensitization and treatment of cow's milk protein allergy in early life: the middle-east step-down consensus. *Nutrients.* 2019;11(7):1444. doi: 10.3390/nu11071444
228. Gruber C. Probiotics and prebiotics in allergy prevention and treatment: future prospects. *Exp Rev Clin Immunol.* 2012;8(1):17–19. doi: 10.1586/eci.11.74
229. Cuello-Garcia CA, Brozek JL, Fiocchi A, et al. Probiotics for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(4):952–961. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.031
230. Panduru M, Panduru NM, Sălăvăstru CM, Tiplica GS. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(2):232–242. doi: 10.1111/jdv.12496
231. Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* 2014;69(5):590–601. doi: 10.1111/all.12398
232. Kantor R, Kim A, Thyssen JP, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with smoking: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(6):1119–1125e1. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.017
233. Kathuria P, Silverberg JI. Association of pollution and climate with atopic eczema in US children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(5):478–485. doi: 10.1111/pai.12543
234. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrus J, et al. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(12):1331–1337. doi: 10.1164/rccm.200701-036OC
235. Hidaka T, Ogawa E, Kobayashi EH, et al. The aryl hydrocarbon receptor AhR links atopic dermatitis and air pollution via induction of the neurotrophic factor artemin. *Nat Immunol.* 2017;18(1):64–73. doi: 10.1038/ni.3614
236. Ricci G, Bendandi B, Aiuzzi R, et al. Three years of Italian experience of an educational program for parents of young children affected by atopic dermatitis: improving knowledge produces lower anxiety levels in parents of children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(1):1–5. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00813.x
237. Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, et al. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ.* 2006;332(7547):933–938. doi: 10.1136/bmj.332.7547.933
238. Lambert J, Bostoen J, Geusens B, et al. A novel multidisciplinary educational programme for patients with chronic skin diseases: Ghent pilot project and first results. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(1):57–63. doi: 10.1007/s00403-010-1082-z
239. Kupfer J, Gieler U, Diepgen TL, et al. Structured education program improves the coping with atopic dermatitis in children and their parents—a multicenter, randomized controlled trial. *J Psychosom Res.* 2010;68(4):353–358. doi: 10.1016/j.jpsychores.2009.04.014
240. Staab D, von Rueden U, Kehrer R, et al. Evaluation of a parental training program for the management of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(2):84–90. doi: 10.1034/j.1399-3038.2002.01005.x
241. Kiriyama T, Sugiura H, Uehara M. Residual washing detergent in cotton clothes: a factor of winter deterioration of dry skin in atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2003;30(10):708–712. doi: 10.1111/j.1346-8138.2003.tb00463.x
242. Schmid-Wendtner MH, Korting HC. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol.* 2006;19(6):296–302. doi: 10.1159/000094670
243. Simpson E, Trookman NS, Rizer RL, et al. Safety and tolerability of a body wash and moisturizer when applied to infants and toddlers with a history of atopic dermatitis: results from an open-label study. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(5):590–597. doi: 10.1111/j.1525-1470.2012.01809.x
244. Hon KL, Leung TF, Wong Y, et al. A survey of bathing and showering practices in children with atopic eczema. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30(4):351–354. doi: 10.1111/j.1365-2230.2005.01748.x
245. Wollenberg A, Vogel S, Renner ED. Vaccinations with atopic dermatitis and other chronic inflammatory skin diseases. (In German). *Hautarzt.* 2010;61(11):985–993. doi: 10.1007/s00105-010-2019-3
246. Bath-Hextall F, Delamere F, Williams H. Dietary exclusions for improving established atopic eczema in adults and children systematic review. *Allergy.* 2009;64(2):258–264. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01917.x
247. National calendar of preventive vaccinations. Appendix No. 1 to the order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 21, 2014. No. 125n. (In Russ). Available from: <https://base.garant.ru/70647158/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/>. Accessed: December 15, 2020.
248. Allergology and immunology: national guidelines. Ed. by R.M. Khaitov, N.I. Ilyina. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 634 p. (In Russ).
249. Campana R, Dzoro S, Mittermann I, et al. Molecular aspects of allergens in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(4):269–277. doi: 10.1097/ACI.0000000000000378
250. Cartledge N, Chan S. Atopic Dermatitis and food allergy: a paediatric approach. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(3):171–179. doi: 10.2174/1573396314666180613083616
251. Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: A European multicenter study. *Allergy.* 2004;59(12):1318–1325. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00556.x

252. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N. Atopic dermatitis: identification and management of complicating factors. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2671. doi: 10.3390/ijms21082671
253. Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):96–103.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.015
254. Caut C, Leach M, Steel A. Dietary guideline adherence during preconception and pregnancy: A systematic review. *Matern Child Nutr.* 2020;16(2):e12916. doi: 10.1111/mcn.12916
255. Sugita K, Akdis CA. Recent developments and advances in atopic dermatitis and food allergy. *Allergol Int.* 2020;69(2):204–214. doi: 10.1016/j.alit.2019.08.013
256. Fedenko E, Elisyutina O, Shtyrbul O, et al. Microarray-based IgE serology improves management of severe atopic dermatitis in two children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(6):645–649. doi: 10.1111/pai.12572
257. Alexander DD, Cabana MD. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(4):422–430.
258. Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT)—a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy.* 2000;55(3):281–285.
259. Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1984;74(1):26–33.
260. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, et al. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(3):548–553. doi: 10.1067/mai.2001.112849

Приложение А1.

Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. *Кубанов Алексей Алексеевич*, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, президент Российского общества дерматовенерологов и косметологов; директор ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
2. *Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна*, д.м.н., профессор, академик РАН, президент Союза педиатров России; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, зав. кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФGAOУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России
3. *Хаитов Рахим Мусаевич*, д.м.н., профессор, академик РАН, президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов; научный руководитель ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Минздрава России
4. *Ильина Наталия Ивановна*, д.м.н., профессор, вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов; зам. директора по клинической работе, главный врач ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
5. *Алексеева Елена Александровна*, к.м.н., член Союза педиатров России; зав. многопрофильным педиатрическим дневным стационаром; ведущий научный сотрудник отдела клинической иммунологии и аллергологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН; зам. руководителя КДЦ для детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУЗ ЦКБ РАН
6. *Амбарцян Эдуард Тигранович*, к.м.н., врач-дерматолог отделения дерматологии с группой лазерной хирургии ФGAУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, научной лаборатории кожи у детей НИИ детской дерматологии ФGAУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; старший научный сотрудник отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН
7. *Артемова Софья Иосифовна*, член Национального альянса дерматовенерологов и косметологов; врач-дерматовенеролог, младший научный сотрудник ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы
8. *Аршинский Марк Иванович*, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов; главный врач Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевой кожно-венерологический диспансер» Минздрава Хабаровского края; главный внештатный дерматовенеролог Дальневосточного федерального округа
9. *Астафьева Наталия Григорьевна*, д.м.н., профессор, член Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов; зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Саратовской области
10. *Вишнева Елена Александровна*, д.м.н., член Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов; член Союза педиатров России; заместитель руководителя по науке НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФGAOУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
11. *Волнухин Владимир Анатольевич*, д.м.н., профессор, член Национального альянса дерматовенерологов

- и косметологов; главный научный сотрудник отдела клинической дерматовенерологии и косметологии ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы
12. *Данилычева Инна Владимировна*, к.м.н., член Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов; ведущий научный сотрудник отделения аллергологии и иммунотерапии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
 13. *Елисютина Ольга Гурьевна*, д.м.н., член Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов; ведущий научный сотрудник отделения аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
 14. *Епишев Роман Владимирович*, к.м.н., член Союза педиатров России; врач-дерматовенеролог отделения дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; старший научный сотрудник отдела детской дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН; врач-дерматовенеролог консультативного отделения НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН
 15. *Жестков Александр Викторович*, д.м.н., профессор, член Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов; зав. кафедрой микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Самарской области
 16. *Жилова Марьяна Борисовна*, д.м.н., член Российского общества дерматовенерологов и косметологов; зав. отделением физиотерапии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
 17. *Жукова Ольга Валентиновна*, д.м.н., профессор, исполнительный директор Национального альянса дерматовенерологов и косметологов, главный врач ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы
 18. *Заславский Денис Владимирович*, д.м.н., профессор, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов; член совета директоров Европейской академии дерматологии и венерологии (EADV) от России; профессор кафедры дерматовенерологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
 19. *Знаменская Людмила Федоровна*, д.м.н., член Российского общества дерматовенерологов и косметологов; ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
 20. *Карамова Арфеня Эдуардовна*, к.м.н., член Российского общества дерматовенерологов и косметологов; зав. отделом дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
 21. *Короткий Николай Гаврилович*, д.м.н., профессор, вице-президент Национального альянса дерматовенерологов и косметологов; зав. кафедрой дерматовенерологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
 22. *Кохан Муза Михайловна*, д.м.н., профессор, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов; член Национального альянса дерматовенерологов и косметологов; руководитель научного клинического отдела дерматологии ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»
 23. *Круглова Лариса Сергеевна*, д.м.н., профессор, член Национального альянса дерматовенерологов и косметологов; проректор по учебной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации
 24. *Кунгуров Николай Васильевич*, д.м.н., профессор, член Национального альянса дерматовенерологов и косметологов; директор ГБУ Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»
 25. *Левина Юлия Григорьевна*, к.м.н., член Союза педиатров России; зав. отделом клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «Центральная клиническая больница» Российской академии наук
 26. *Львов Андрей Николаевич*, д.м.н., профессор, член Национального альянса дерматовенерологов и косметологов; начальник отдела аспирантуры и ординатуры, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; главный научный сотрудник Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова
 27. *Материкин Александр Игоревич*, к.м.н., член Союза педиатров России; врач-дерматовенеролог отделения дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; старший научный сотрудник отдела детской дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН
 28. *Мишина Олеся Сергеевна*, к.м.н., зав. научно-организационным отделом ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
 29. *Монахов Константин Николаевич*, д.м.н., профессор, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов; профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова».
 30. *Мурашкин Николай Николаевич*, д.м.н., член Российского общества дерматовенерологов и косметологов, член Союза педиатров России; руководитель НИИ детской дерматологии; зав. отделением дерматологии

- с группой лазерной хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации
31. *Ненашева Наталья Михайловна*, д.м.н., профессор, член Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов; зав. кафедрой аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
 32. *Пампура Александр Николаевич*, д.м.н., член Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов; главный внештатный детский специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения г. Москвы; зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
 33. *Плахова Ксения Ильинична*, д.м.н., член Российского общества дерматовенерологов и косметологов; ученый секретарь ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, и.о. зав. отделом ИППП ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
 34. *Потекаев Николай Николаевич*, д.м.н., профессор, президент Национального альянса дерматовенерологов и косметологов; главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Минздрава России и Департамента здравоохранения г. Москвы; зав. кафедрой кожных болезней и косметологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
 35. *Притуло Ольга Александровна*, д.м.н., профессор, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов; зав. кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
 36. *Разнатовский Константин Игоревич*, д.м.н., профессор, член Национального альянса дерматовенерологов и косметологов; главный дерматовенеролог и косметолог Комитета здравоохранения Правительства Санкт-Петербурга; главный дерматовенеролог и косметолог Северо-Западного федерального округа; зав. кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России
 37. *Сапунова Светлана Геннадьевна*, к.м.н., член Российского общества дерматовенерологов и косметологов; зав. кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России
 38. *Селимзянова Лилия Робертовна*, к.м.н., член Союза педиатров России; ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН; доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
 39. *Скорородкина Олеся Валерьевна*, д.м.н., профессор, член Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов; главный внештатный аллерголог-иммунолог Приволжского федерального округа и республики Татарстан; зав. кафедрой клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
 40. *Феденко Елена Сергеевна*, д.м.н., профессор, член Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов; зав. отделением аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
 41. *Фомина Дарья Сергеевна*, к.м.н., член Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов; главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения г. Москвы; руководитель Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии; доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
 42. *Фриго Наталья Владиславовна*, д.м.н., член Национального альянса дерматовенерологов и косметологов; зам. директора по науке ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы
 43. *Фролова Зоя Владимировна*, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов; зам. главного врача по медицинской части КГБУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» Минздрава Хабаровского края
 44. *Хаитов Муса Рахимович*, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, член Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов; директор ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; зав. кафедрой иммунологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
 45. *Чикин Вадим Викторович*, д.м.н., член Российского общества дерматовенерологов и косметологов; старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России.

Приложение**А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций

1. Врачи-специалисты: врачи-дерматовенерологи, врачи аллергологи-иммунологи, врачи-педиатры, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-терапевты.
2. Ординаторы и слушатели циклов повышения квалификации по указанным специальностям.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющиеся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества: все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

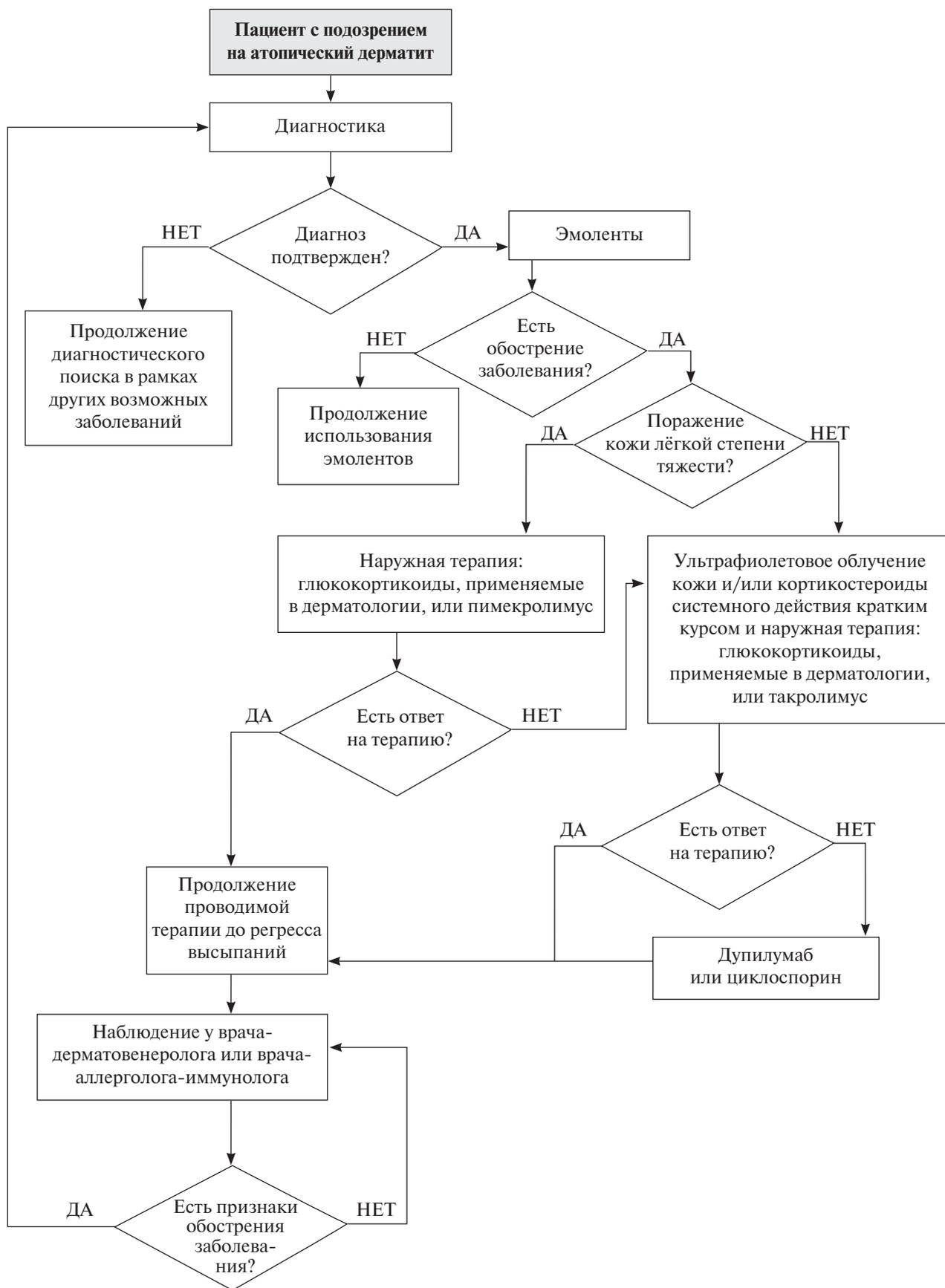
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3.**Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», утверждённый Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 924н от 15 ноября 2012 г.
2. Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «аллергология и иммунология», утверждённый Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 606н от 7 ноября 2012 г.

Приложение Б.
Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

1. Учитывая, что атопический дерматит является хроническим заболеванием, для предотвращения рецидивов необходимо проведение регулярной базисной терапии увлажняющими и смягчающими наружными средствами.
2. При наличии в семье отягощённого наследственного аллергологического анамнеза рекомендуется соблюдать профилактические мероприятия в отношении соблюдения диеты кормящей матери и введения прикорма ребёнку первого года жизни.
3. Во избежание развития побочных эффектов следует избегать самостоятельного бесконтрольного применения топических глюкокортикостероидных и антибактериальных препаратов.

Приложение Г1–Г3. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведённые в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Общая оценка заболевания исследователем IGA

Оригинальное название: Investigator's global assessment (IGA).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): <https://www.eczemacouncil.org/research/investigator-global-assessment-scale/>

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить).

Назначение: оценка общей степени тяжести атопического дерматита.

Содержание (шаблон):

Балл	Категория	Описание*
0	Чистая кожа	Проявления атопического дерматита полностью исчезли, за исключением остаточных очагов депигментации (поствоспалительная гиперпигментация и/или гипопигментация)
1	Практически чистая кожа	Проявления атопического дерматита в целом не полностью исчезли, а оставшиеся очаги представляют собой светло-розовые (за исключением поствоспалительной гиперпигментации) и/или едва заметные при пальпации твёрдые участки утолщения кожи и/или папулы и/или едва заметные при пальпации участки лихенизации, эскориации; экссудация/образование струпьев отсутствует
2	Лёгкая степень	Проявления атопического дерматита в целом представляют собой очаги светло-красного цвета; с незначительными, но чётко выраженными твёрдыми участками утолщения кожи и/или папулами с незначительными, но чётко выраженными линейными или прерывистыми следами расчёсывания или проникающего поверхностного поражения; с незначительным, но чётко выраженным утолщением кожи, мелкими отметинами на коже и мелкопластинчатым лихеноидным шелушением; экссудация/образование струпьев отсутствует
3	Средняя степень	Проявления атопического дерматита в целом представляют собой очаги красного цвета; с легко определяемыми при пальпации умеренно выраженными твёрдыми участками утолщения кожи и/или папулами; с умеренными линейными или прерывистыми следами расчёсывания или проникающего поверхностного поражения; с умеренным утолщением кожи, грубыми отметинами на коже и крупнопластинчатым лихеноидным шелушением; с незначительной экссудацией/образованием струпьев
4	Тяжёлая степень	Проявления атопического дерматита в целом представляют собой глубокие очаги тёмно-красного цвета; с выраженными твёрдыми участками утолщения кожи и/или папулами; выраженными линейными или прерывистыми следами расчёсывания или проникающего поверхностного поражения; выраженным утолщением кожи с очень грубыми отметинами на коже и крупнопластинчатым лихеноидным шелушением; с экссудацией/образованием струпьев от средней до тяжёлой степени

* Из оценки/подсчёта баллов IGA исключаются волосистая часть головы, ладони и подошвы.

Показатель IGA используется для оценки степени тяжести атопического дерматита. Оценивается тяжесть атопического дерматита на момент проведения оценки.

Поражение кожи оценивается визуально и пальпаторно. IGA представляет собой оценку по 5-балльной шкале от 0 баллов до 4 баллов и отражает выраженность эритемы, утолщения (уплотнения) кожи и шелушения. Оценка 0 баллов соответствует чистой коже, максимальная оценка 4 балла соответствует атопическому дерматиту тяжёлой степени тяжести.

Приложение Г2. Индекс SCORAD

Индекс SCORAD предназначен для оценки степени тяжести атопического дерматита.

Оригинальное название: Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity of scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology*. 1993;186:23–31.

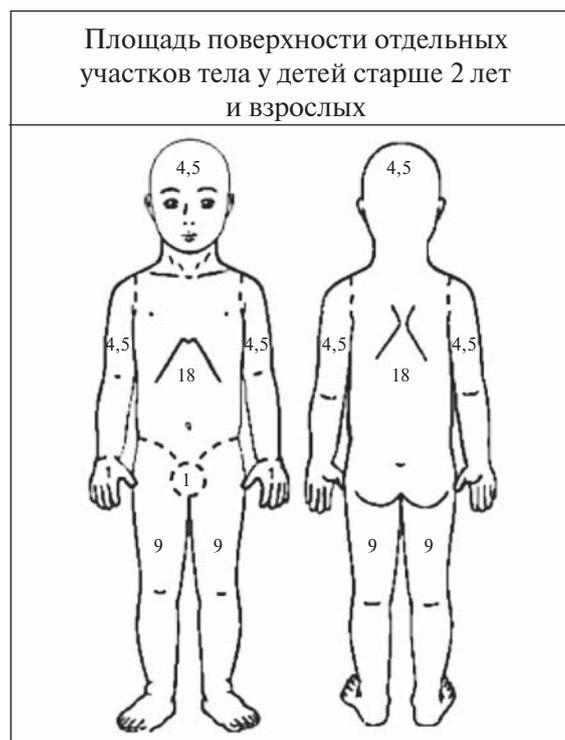
Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить).

Назначение: оценка степени тяжести атопического дерматита.

Содержание (шаблон):

А. Площадь поражения (оценивается врачом)



Показатель А = _____

Площадь проявлений атопического дерматита на отдельных участках тела	
Участок тела	Площадь поражения
Передняя поверхность головы (4,5%)	
Задняя поверхность головы (4,5%)	
Передняя поверхность туловища (18%)	
Задняя поверхность туловища (18%)	
Гениталии (1%)	
Передняя поверхность левой руки (4,5%)	
Задняя поверхность левой руки (4,5%)	
Передняя поверхность правой руки (4,5%)	
Задняя поверхность правой руки (4,5%)	
Передняя поверхность левой ноги (9%)	
Задняя поверхность левой ноги (9%)	
Передняя поверхность правой ноги (9%)	
Задняя поверхность правой ноги (9%)	
Итого	

В. Интенсивность клинических проявлений (оценивается врачом)

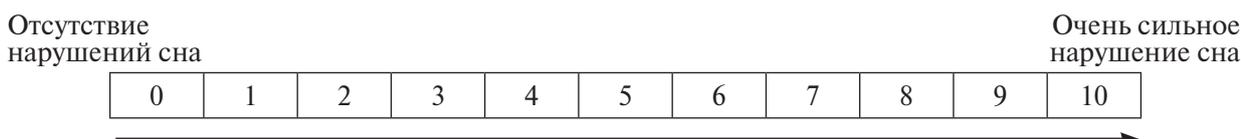
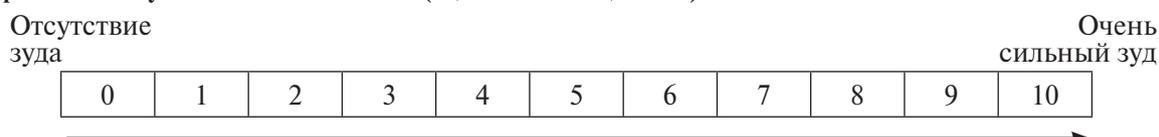
Оценка клинических проявлений атопического дерматита:

Клинические проявления	Оценка в баллах
Эритема	
Отек или папулезность	
Мокнутие/корки	
Расчесы	
Лихенификация	
Сухость	
Итого	

Способ оценки:
 0 = отсутствие проявлений
 1 = лёгкие проявления
 2 = умеренные проявления
 3 = тяжёлые проявления

Показатель В = _____

С. Выраженность субъективных симптомов (оценивается пациентом)



Показатель С = _____ **SCORAD = A/5 + 7*B/2 + C =** _____

Ключ (интерпретация):

SCORAD предусматривает балльную оценку шести объективных симптомов: эритема, отёк/папулезные элементы, корки/мокнутие, экскориации, лихенификация/шелушение, сухость кожи. Интенсивность каждого признака оценивается по 4-уровневой шкале: 0 — отсутствие, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — сильная. При оценке площади поражения кожного покрова следует использовать правило «девятки», в котором за единицу измерения принята площадь поверхности ладони большого, эквивалентная одному проценту всей поверхности кожи. Цифрами указано значение площади для больных в возрасте старше 2 лет, а в скобках — для детей в возрасте до 2 лет (рис. 1). Оценка субъективных симптомов (ощущение зуда, нарушение сна) проводят у детей в возрасте старше 7 лет и взрослых; у детей младшего возраста оценку субъективных симптомов проводят с помощью родителей, которым предварительно объясняют принцип оценки.

Расчёт индекса SCORAD производится по формуле: $SCORAD = A/5 + 7B/2 + C$, где: А — распространённость поражения кожи; В — сумма уровней интенсивности клинических симптомов атопического дерматита; С — сумма оценок субъективных нарушений по визуальной аналоговой шкале.

На линейке внизу рисунка указывается точка, соответствующая степени выраженности оцениваемого субъективного признака, усреднённой за последние 3 суток.

Значения индекса могут варьировать в пределах от 0 (нет заболевания) до 103 (максимально тяжёлое течение атопического дерматита).

Атопический дерматит лёгкой степени тяжести соответствует значению SCORAD <25.

Атопический дерматит средней степени тяжести соответствует значению SCORAD от 25 до 50.

Тяжёлый атопический дерматит соответствует значению SCORAD >50.

Приложение Г3. Классификация глюкокортикоидов, применяемых в дерматологии

Международное название глюкокортикоидов, применяемых в дерматологии	Концентрация
<i>Класс 1 (слабой активности)</i>	
Гидрокортизон**	0,5%; 1%
Гидрокортизона ацетат	0,5%; 1%
<i>Класс 2 (умеренной активности)</i>	
Алклометазон	0,05%
Преднизолон**	0,5%
Флуоцинолон	0,025%
Триамцинолон	0,025%
<i>Класс 3 (сильной активности)</i>	
Гидрокортизона бутират	0,1%
Бетаметазон**	0,05%; 0,1%
Метилпреднизолон	0,1%
Мометазон**	0,1%
Триамцинолон	0,1%
Флутиказон	0,005%; 0,05%
<i>Класс 4 (очень активные)</i>	
Клобетазол	0,05%

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Чикин Вадим Викторович, д.м.н.н.;
адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3,
стр. 6; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9688-2727>;
eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Соавторы:

Елисютина Ольга Гурьевна, д.м.н.н., в.н.с.н.;
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе,
д. 24; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>;
eLibrary SPIN: 9567-1894;
e-mail: el-olga@yandex.ru

Кубанов Алексей Алексеевич, д.м.н.н., профессор,
член-корреспондент РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>;
eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н.н.,
профессор, академик РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>;
eLibrary SPIN: 1312-2147;
e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com

Хайтов Рахим Мусаевич, д.м.н.н., профессор,
академик РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1829-0424>;
e-mail: rm.khaitov@nrcii.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Vadim V. Chikin, MD, Dr. Sci. (Med.);
address: 3, b. 6, Korolenko str., Moscow, 107076, Russia;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9688-2727>;
eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Co-authors:

Olga G. Elisyutina, MD, Dr. Sci. (Med.),
Senior Research Associate;
address: 24, Kashirskoyw shosse, Moscow, 115522, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>;
eLibrary SPIN: 9567-1894; e-mail: el-olga@yandex.ru

Alexey A. Kubanov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Corresponding Member of the Russian Academy of
Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>;
eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Leyla S. Namazova-Baranova, MD, Dr. Sci. (Med.),
Professor, Academician of the Russian Academy
of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>;
eLibrary SPIN: 1312-2147; e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com

Rakhim M. Khaitov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Academician of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1829-0424>;
e-mail: rm.khaitov@nrcii.ru

Ильина Наталья Ивановна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru

Алексеева Анна Александровна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8023-2543>;
eLibrary SPIN: 7253-7970; e-mail: aleksaa06@yandex.ru

Амбарчян Эдуард Тигранович, к.м.н.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8232-8936>;
eLibrary SPIN: 4878-5562; e-mail: edo_amb@mail.ru

Артемьева Софья Иосифовна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2793-8862>;
eLibrary SPIN: 2627-9842; e-mail: sofya.chern@gmail.com

Аршинский Марк Иванович;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2952-9082>;
eLibrary SPIN: 1821-9471; e-mail: kkvd80@inbox.ru

Астафьева Наталья Григорьевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>;
eLibrary SPIN: 9941-7013; e-mail: astang@mail.ru

Вишнева Елена Александровна, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>;
eLibrary SPIN: 1109-2810; e-mail: vishneva.e@yandex.ru

Волнухин Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8363-5188>;
eLibrary SPIN: 8206-2731; e-mail: vvln@rambler.ru

Данилычева Инна Владимировна, к.м.н.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8279-2173>;
eLibrary SPIN: 4547-3948; e-mail: ivdaniilycheva@mail.ru

Епишев Роман Владимирович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4107-4642>;
eLibrary SPIN: 5162-7846; e-mail: drepishev@gmail.com

Жестков Александр Викторович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>;
eLibrary SPIN: 2765-9617; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Жилова Марьяна Борисовна, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2545-2129>;
eLibrary SPIN: 8930-4073; e-mail: zhilova@cnikvi.ru

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>;
eLibrary SPIN: 8584-7564, e-mail: klinderma@inbox.ru

Заславский Денис Владимирович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>;
eLibrary SPIN: 5832-9510; e-mail: venerology@gmail.com

Знаменская Людмила Федоровна, д.м.н.,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2553-0484>;
eLibrary SPIN: 9552-7850; e-mail: znaml@cnikvi.ru

Карамова Арфеня Эдуардовна, к.м.н.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>;
eLibrary SPIN 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Natalya I. Ilyina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru

Anna A. Alekseeva, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8023-2543>;
eLibrary SPIN: 7253-7970; e-mail: aleksaa06@yandex.ru

Eduard T. Ambarchian, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8232-8936>;
eLibrary SPIN: 4878-5562; e-mail: edo_amb@mail.ru

Sofya I. Artemyeva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2793-8862>;
eLibrary SPIN: 2627-9842; e-mail: sofya.chern@gmail.com

Mark I. Arshinskiy;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2952-9082>;
eLibrary SPIN: 1821-9471; e-mail: kkvd80@inbox.ru

Natalia G. Astafyeva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>;
eLibrary SPIN: 9941-7013; e-mail: astang@mail.ru

Elena A. Vishneva, MD, Dr. Sci. (Med);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>;
eLibrary SPIN: 1109-2810; e-mail: vishneva.e@yandex.ru

Vladimir A. Volnukhin, MD, Dr. Sci (Med), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8363-5188>;
eLibrary SPIN: 8206-2731; e-mail: vvln@rambler.ru

Inna V. Danilycheva, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8279-2173>;
eLibrary SPIN: 4547-3948; e-mail: ivdaniilycheva@mail.ru

Roman V. Epishev, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4107-4642>;
eLibrary SPIN: 5162-7846; e-mail: drepishev@gmail.com

Aleksandr V. Zhestkov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>;
eLibrary SPIN: 2765-9617; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Maryana B. Zhilova, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2545-2129>;
eLibrary SPIN: 8930-4073; e-mail: zhilova@cnikvi.ru

Olga V. Zhukova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>;
eLibrary SPIN: 8584-7564, e-mail: klinderma@inbox.ru

Denis V. Zaslavsky, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>;
eLibrary SPIN: 5832-9510; e-mail: venerology@gmail.com

Lyudmila F. Znamenskaya, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2553-0484>;
eLibrary SPIN: 9552-7850; e-mail: znaml@cnikvi.ru

Arfenya E. Karamova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>;
eLibrary SPIN 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Короткий Николай Гаврилович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0913-000X>;
eLibrary SPIN: 7319-7942; e-mail: kng40@mail.ru

Кохан Муза Михайловна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6353-6644>;
eLibrary SPIN: 3470-9306; e-mail: mkokhan@yandex.ru

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>;
eLibrary SPIN: 1107-4372; e-mail: kruglovals@mail.ru

Кунгуров Николай Васильевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://ORCID.org/0000-0002-4134-047X>;
eLibrary SPIN: 3903-2425; e-mail: N.kungurov@gmail.com

Левина Юлия Григорьевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2460-7718>;
eLibrary SPIN: 4626-2800; e-mail: julia.levina@mail.ru

Львов Андрей Николаевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3875-4030>;
eLibrary SPIN: 1053-3290; e-mail: alvov@mail.ru

Материкин Александр Игоревич, к.м.н.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6034-8231>;
eLibrary SPIN: 5935-8090; e-mail: al_m86@bk.ru

Мишина Олеся Сергеевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6415-4338>;
e-mail: olesya.mishina@mail.ru

Монахов Константин Николаевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8211-1665>;
eLibrary SPIN: 1837-2098, e-mail: knmonakhov@gmail.com

Мурашкин Николай Николаевич, д.м.н.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>;
eLibrary SPIN: 5906-9724; e-mail: m_nn2001@mail.ru

Ненасева Наталья Михайловна, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: 1444031@gmail.com

Пампура Александр Николаевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>;
eLibrary SPIN: 9722-7961; e-mail: apampura1@mail.ru

Плахова Ксения Ильинична, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>;
eLibrary SPIN 7634-5521; e-mail: plahova@cnikvi.ru

Потекаев Николай Николаевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>;
eLibrary SPIN: 8862-5688; e-mail: klinderma@mail.ru

Прытуло Ольга Александровна, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6515-1924>;
eLibrary SPIN: 2988-8463; e-mail: 55550256@mail.ru

Разнатовский Константин Игоревич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1022-7463>;
eLibrary SPIN: 4587-2393; e-mail: konstantan.r@bk.ru

Nikolay G. Korotky, MD, Dr. Sci (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0913-000X>;
eLibrary SPIN: 7319-7942; e-mail: kng40@mail.ru

Muza M. Kokhan, MD, Dr. Sci (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6353-6644>;
eLibrary SPIN: 3470-9306; e-mail: mkokhan@yandex.ru

Larisa S. Kruglova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>;
eLibrary SPIN: 1107-4372; e-mail: kruglovals@mail.ru

Nikolay V. Kungurov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://ORCID.org/0000-0002-4134-047X>;
eLibrary SPIN: 3903-2425; e-mail: N.kungurov@gmail.com

Julia G. Levina, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2460-7718>;
eLibrary SPIN: 4626-2800; e-mail: julia.levina@mail.ru

Andrey N. Lvov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3875-4030>;
eLibrary SPIN: 1053-3290; e-mail: alvov@mail.ru

Alexander I. Materikin, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6034-8231>;
eLibrary SPIN: 5935-8090; e-mail: al_m86@bk.ru

Olesya S. Mishina, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6415-4338>;
e-mail: olesya.mishina@mail.ru

Konstantin N. Monakhov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8211-1665>;
eLibrary SPIN: 1837-2098, e-mail: knmonakhov@gmail.com

Nikolay N. Murashkin, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>;
eLibrary SPIN: 5906-9724; e-mail: m_nn2001@mail.ru

Natalia M. Nenasheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: 1444031@gmail.com

Alexander N. Pampura, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>;
eLibrary SPIN: 9722-7961; e-mail: apampura1@mail.ru

Xenia I. Plakhova, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>;
eLibrary SPIN 7634-5521; e-mail: plahova@cnikvi.ru

Nikolay N. Potekaev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>;
eLibrary SPIN: 8862-5688; e-mail: klinderma@mail.ru

Olga A. Prytulo, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6515-1924>;
eLibrary SPIN: 2988-8463; e-mail: 55550256@mail.ru

Konstantin I. Raznatovskiy, MD, Dr. Sci. (Med.),
Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1022-7463>;
eLibrary SPIN: 4587-2393; e-mail: konstantan.r@bk.ru

Сапунцова Светлана Геннадьевна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9231-2391>;
eLibrary SPIN: 1875-7155;
e-mail: ssfesmu@yandex.ru

Селимзянова Лилия Робертовна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>;
eLibrary SPIN: 5508-1689; e-mail: lilysir@mail.ru

Скорородкина Олеся Валерьевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-5753>;
eLibrary SPIN: 8649-6138; e-mail: olesya-27@rambler.ru

Феденко Елена Сергеевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>;
eLibrary SPIN: 5012-7242; e-mail: efedks@gmail.com

Фомина Дарья Сергеевна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>;
eLibrary SPIN: 3023-4538; e-mail: daria_fomina@mail.ru

Фриго Наталия Владиславовна, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6231-971X>;
eLibrary SPIN: 7009-9991; e-mail: frigo2013@yandex.ru

Фролова Зоя Вадимировна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2633-1452>;
eLibrary SPIN: 9490-7107; e-mail: kkvd80@inbox.ru

Хайтов Муса Рахимович, д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>;
eLibrary SPIN: 3199-9803; e-mail: mr.khaitov@nrcki.ru

Svetlana G. Sapuntsova, MD, Cand. Sci. (Med.),
Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9231-2391>;
eLibrary SPIN: 1875-7155; e-mail: ssfesmu@yandex.ru

Liliia R. Selimzianova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>;
eLibrary SPIN: 5508-1689; e-mail: lilysir@mail.ru

Olesya V. Skorokhodkina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-5753>;
eLibrary SPIN: 8649-6138; e-mail: olesya-27@rambler.ru

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

Daria S. Fomina, MD, Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>;
eLibrary SPIN: 3023-4538; e-mail: daria_fomina@mail.ru

Nataliya V. Frigo, MD, Dr. Sci. (Med);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6231-971X>;
eLibrary SPIN: 7009-9991; e-mail: frigo2013@yandex.ru

Zoya V. Frolova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2633-1452>;
eLibrary SPIN: 9490-7107; e-mail: kkvd80@inbox.ru

Musa R. Khaitov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Corresponding Member of the Russian Academy
of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>;
eLibrary SPIN: 3199-9803; e-mail: mr.khaitov@nrcki.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1479>

Вакцинация пациентов с аллергическими заболеваниями против новой коронавирусной инфекции COVID-19: позиционный документ Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов

Н.И. Ильина^{1,2}, О.М. Курбачева^{1,2}, Е.А. Латышева^{1,3}, Т.В. Латышева^{1,2}, Е.В. Назарова¹, Н.М. Ненашева⁴, Е.С. Феденко¹, М.Р. Хайтов^{1,3}, Н.В. Шартанова¹

¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Одной из ключевых задач последнего года является прекращение распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 (от англ. COronaVIrus Disease 2019), вызвавшей пандемию, которая привела к смертельным исходам более 4,5 млн человек по всему миру и стала причиной более 140 тыс. смертей в России. COVID-19 вызывает вирус SARS-CoV-2 (2019-nCoV) семейства коронавирусов. Ведущая роль в прекращении пандемии отведена вакцинации. В настоящее время в России зарегистрировано 5 вакцин против COVID-19: Спутник V, Спутник Лайт, ЭпиВакКорона, ЭпиВакКорона-Н, КовиВак. Малый период наблюдения и отсутствие рандомизированных плацебоконтролируемых исследований вакцин против COVID-19 среди контингента с хроническими заболеваниями вызывают много вопросов об эффективности/безопасности вакцинации в таких группах пациентов. Учитывая широкое распространение и гетерогенность аллергических заболеваний, экспертами Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов был разработан и утверждён позиционный документ по вакцинации пациентов с аллергопатологией.

Ключевые слова: COVID-19; вакцинация; коронавирус; аллергопатология; аллергические заболевания

Для цитирования: Ильина Н.И., Курбачева О.М., Латышева Е.А., Латышева Т.В., Назарова Е.В., Ненашева Н.М., Феденко Е.С., Хайтов М.Р., Шартанова Н.В. Вакцинация пациентов с аллергическими заболеваниями против новой коронавирусной инфекции COVID-19: позиционный документ Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 3. С. 93–97. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1479>

Vaccination of patients with allergic disease against novel coronavirus infection: position paper of the Russian Association of Allergology and Clinical Immunology

N.I. Ilyina^{1,2}, O.M. Kurbacheva^{1,2}, E.A. Latysheva^{1,3}, T.V. Latysheva^{1,2}, E.V. Nazarova¹, N.M. Nenasheva⁴, E.S. Fedenko¹, M.R. Khaitov^{1,3}, N.V. Shartanova¹

¹ National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

One of the key tasks of the previous year is to stop the spread of coronavirus disease (COVID-19), which became a pandemic that led to the deaths of more than 4 million people worldwide and more than 140 thousand deaths in Russia. COVID-19 is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (2019-nCoV) virus of the coronavirus family. Vaccination plays a leading role in ending the pandemic. Currently, five vaccines against COVID-19 have been registered in Russia, namely, Sputnik V, Sputnik light, EpiVacCorona, EpiVacCorona-H, and CoviVak. The short follow-up period and absence of randomized placebo-controlled trials of COVID-19 vaccines in certain patients with chronic diseases lead to several questions about the effectiveness/safety of vaccination in these patients. Given the wide spread of allergic diseases and the heterogeneity of patients with allergopathology, experts of the Russian Association of Allergology and Clinical Immunology have developed and approved a position paper on vaccination of patients with allergopathology.

Keywords: COVID-19; vaccination; coronavirus; allergopathology; allergic diseases

For citation: Пыина НИ, Курбачева ОМ, Латышева ЕА, Латышева ТВ, Назарова ЕВ, Ненасхева НМ, Феденко ЕС, Хайтов МР, Шартанова НВ. Vaccination of patients with allergic disease against novel coronavirus infection: position paper of the Russian Association of Allergology and Clinical Immunology. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(3): 93–97. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1479>

Статья поступила 05.09.2021
Received: 05.09.2021

Принята к печати 06.09.2021
Accepted: 06.09.2021

Опубликована 08.09.2021
Published: 08.09.2021

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции охватила весь мир. Главы государств принимают различные меры по контролю за заболеваемостью и смертностью населения от новой инфекции. На сегодняшний день вакцинация является единственной эффективной мерой профилактики заражения и предотвращения тяжёлого течения COVID-19.

По данным Всемирной организации здравоохранения, 1/3 населения всей планеты страдает аллергическими заболеваниями [1]. В связи с этим как у врачей, так и у пациентов рождается множество вопросов, в частности, насколько необходимо, эффективно и безопасно проведение вакцинации новыми вакцинами от COVID-19 в целом у пациентов, страдающих аллергией, и конкретно у больных бронхиальной астмой. Эксперты Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), синхронизировав международные данные и опыт реальной клинической практики, подготовили ответы на самые частые вопросы [2–4].

— **Могут ли пациенты с аллергическими заболеваниями, в том числе с бронхиальной астмой, вакцинироваться против COVID-19?**

— ДА.

Наличие аллергических заболеваний в целом и бронхиальной астмы в частности не является противопоказанием для проведения вакцинации, в том числе от COVID-19. Рекомендуется проводить вакцинацию по достижении контроля или частичного контроля над симптомами аллергического заболевания, включая бронхиальную астму. Нельзя

вакцинировать пациента в фазу обострения заболевания.

— **Можно ли вакцинировать пациента с пыльцевой аллергией в сезон палинации?**

— НЕТ.

Рекомендуется провести вакцинацию до или по окончании сезона пыления значимых для пациента растений. В особенных случаях возможно рассмотреть вакцинацию пациентов, страдающих поллинозом, при условии достижения ремиссии заболевания, т.е. при отсутствии клинических симптомов в этот период. Данный вопрос решается на очной консультации у врача аллерголога-иммунолога.

— **Могут ли возникнуть аллергические реакции на вакцину от COVID-19?**

— ДА.

В целом аллергические реакции на вакцины развиваются редко. По данным масштабных исследований, частота встречаемости аллергических реакций варьирует от 0,65 до 1,53 случая на 1 млн доз в зависимости от вида вакцин [5]. Проведение вакцинации от COVID-19 не рекомендовано пациентам с перенесённой ранее тяжёлой аллергической реакцией на компоненты, входящие в состав вакцин. Доступные вакцины против COVID-19 не содержат белков куриного яйца, коровьего молока, желатин, антибактериальные препараты; отсутствие этих компонентов значительно снижает риск развития аллергической реакции на данные вакцины.

При возникновении сомнений пациентам следует посоветоваться с лечащим врачом. Актуальными остаются обычные меры предосторожности при вакцинации, включающие сбор аллергологического анамнеза с целью уточнения случаев аллергии

на какие-либо компоненты вакцины; проведение вакцинации исключительно в условиях процедурного кабинета, оснащённого всем необходимым оборудованием для оказания неотложной помощи и противошоковым набором. Развитие аллергических реакций на вакцины от COVID-19 возможно, но в настоящее время статистические данные о тяжёлых реакциях отсутствуют.

В случае тяжёлых аллергических реакций (анафилактический шок, кожные генерализованные реакции) на 1-й компонент вакцины противопоказано вводить 2-й компонент данной вакцины. После консультации аллерголога-иммунолога возможно рассмотреть вакцинацию другой вакциной, не содержащей компоненты предыдущей.

— **Нужно ли назначать антигистаминные препараты или системные глюкокортикостероиды в качестве премедикации пациентам с аллергическими заболеваниями перед проведением вакцинации?**

— НЕТ.

Пациенты с контролируемыми или частично контролируемыми аллергическими заболеваниями в состоянии контроля или частичного контроля не нуждаются в дополнительном назначении антигистаминных препаратов и/или системных глюкокортикостероидов. Пациенты, состояние которых контролируется базисной терапией, проводят вакцинацию, не отменяя эти назначения.

— **Как совместить вакцинацию против COVID-19 и лечение биологическими препаратами?**

— В настоящее время одобрены пять биологических препаратов для лечения тяжёлой астмы — омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб, реслизумаб и дупилумаб; для лечения атопического дерматита — дупилумаб и ингибиторы янус-киназы (упадацинитиниб, барицитиниб); крапивницы — омализумаб. Использование этих препаратов во время пандемии COVID-19 считается безопасным, поскольку они не увеличивают скорости передачи вируса. Свидетельства безопасности использования препаратов при проведении вакцинации получены только для омализумаба, дупилумаба и бенрализумаба, но пока отсутствуют сведения, могут ли указанные биологические препараты ослаблять или усиливать действие вакцин. Рекомендуется 7-дневный интервал между введением биологических препаратов и вакцины от COVID-19 [6].

— **Как совместить вакцинацию против COVID-19 и аллергенспецифическую иммунотерапию?**

— Данных о влиянии аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) на индуцированную вакциной COVID-19 выработку антител пока нет.

При проведении АСИТ инъекционным методом водно-солевыми аллергенами следует руководствоваться ограничениями, прописанными в методических рекомендациях: вакцинация не проводится на этапе наращивания дозы лечебного аллергена;

вакцинация не проводится в один и тот же день с инъекцией аллергена; вакцинация проводится не ранее чем через 7–10 дней после инъекции аллергена; очередная инъекция аллергена проводится не ранее чем через 3 недели после вакцинации при отсутствии побочных реакций на введение вакцины. Учитывая, что интервал между введениями аллергена составит более 30 дней, курс водно-солевыми аллергенами должен быть начат с начала.

АСИТ сублингвальным методом имеет менее строгие ограничения, что обусловлено высоким профилем безопасности препаратов для сублингвальной иммунотерапии, накопленными данными и международным опытом. Рекомендовано прервать приём аллергена в день вакцинации и в течение 1–2 дней после вакцинации; при отсутствии нежелательных реакций на вакцину введение аллергена можно продолжить [7].

— **Как пациенты с аллергическими заболеваниями переносят вакцинацию против COVID-19?**

— Пациенты с аллергическими заболеваниями имеют схожую переносимость вакцинации с лицами без аллергопатологий и так же формируют гуморальный и клеточный иммунитет против SARS-CoV-2.

Пациентам с аллергическими заболеваниями рекомендована консультация врача аллерголога-иммунолога для оценки текущего состояния и решения вопроса о проведении вакцинации.

Всем прошедшим полную вакцинацию, в соответствии с действующими методическими рекомендациями по вакцинопрофилактике против COVID-19, следует продолжить ношение маски в местах массового скопления людей [8].

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке и публикации статьи.

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

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

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

Вклад авторов. Е.В. Назарова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста; Н.И. Ильина, О.М. Курбачева, Е.А. Латышева, Т.В. Латышева, Н.М. Ненашева, Е.С. Феденко, М.Р. Хаитов, Н.В. Шартанова — редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку

статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. E.V. Nazarova — literature review, references collection and analysis, the manuscript writing; N.I. Ilyina, O.M. Kurbacheva, E.A. Latysheva, T.V. Latysheva, N.M. Nenasheva, E.S. Fedenko, M.R. Khaitov, N.V. Shartanova — editing an article. 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Режим доступа: <https://www.who.int/>. Дата обращения: 15.08.2021.
2. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Allergen immunotherapy and COVID-19/SARS-CoV-2 vaccination. Режим доступа: <https://www.aaaai.org/Allergist-Resources/Ask-the-Expert/Answers/Old-Ask-the-Experts/allergenimm>. Дата обращения: 15.08.2021.
3. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. COVID vaccine reaction in a patient with asthma. Режим доступа: <https://www.aaaai.org/Allergist-Resources/Ask-the-Expert/Answers/Old-Ask-the-Experts/covidvrec>. Дата обращения: 15.08.2021.
4. Global Initiative for Asthma. GINA guidance about COVID-19 and asthma, updated 30 March 2021. GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Режим доступа: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/03/21_03_30-GINA-COVID-19-and-asthma.pdf. Дата обращения: 15.08.2021.
5. Bohlke K., Davis R.L., Marcy S.M., et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents // *Pediatrics*. 2003. Vol. 112, N 4. P. 815–820. doi: 10.1542/peds.112.4.815
6. Jutel M., Torres M.J., Palomares O., et al. COVID-19-vaccination in patients receiving allergen immunotherapy (AIT) or biologics — EAACI recommendations // *Authorea*. June 24, 2021. doi: 10.22541/au.162452341.15060228/v1
7. Klimek L., Bergmann K.C., Brehler R., et al. Praktischer Umgang mit allergischen Reaktionen auf COVID-19-Impfstoffe: Ein Positionspapier des Ärzteverbands Deutscher Allergologen (AeDA), der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), der Gesellschaft für

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Латышева Елена Александровна, д.м.н.;
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе,
д. 24; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;
eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: ealat@mail.ru

Соавторы:

Ильина Наталья Ивановна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru

Курбачева Оксана Михайловна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>;
eLibrary SPIN: 5698-6436; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) und der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) // *Allergo J.* 2021. Vol. 30, N 3. P. 22–43. doi: 10.1007/s15007-021-4773-1

8. Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19. Временные методические рекомендации. Москва, 2021.

REFERENCES

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. (In Russ). Available from: <https://www.who.int/>. Accessed: Aug 15, 2021.
2. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Allergen immunotherapy and COVID-19/SARS-CoV-2 vaccination. (In Russ). Available from: <https://www.aaaai.org/Allergist-Resources/Ask-the-Expert/Answers/Old-Ask-the-Experts/allergenimm>. Accessed: Aug 15, 2021.
3. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. COVID vaccine reaction in a patient with asthma. (In Russ). Available from: <https://www.aaaai.org/Allergist-Resources/Ask-the-Expert/Answers/Old-Ask-the-Experts/covidvrec>. Accessed: Aug 15, 2021.
4. Global Initiative for Asthma. GINA guidance about COVID-19 and asthma, updated 30 March 2021. GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention. (In Russ). Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/03/21_03_30-GINA-COVID-19-and-asthma.pdf. Accessed: Aug 15, 2021.
5. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*. 2003;112(4):815–820. doi: 10.1542/peds.112.4.815
6. Jutel M, Torres MJ, Palomares O, et al. COVID-19-vaccination in patients receiving allergen immunotherapy (AIT) or biologics — EAACI recommendations. *Authorea*. June 24, 2021. doi: 10.22541/au.162452341.15060228/v1
7. Klimek L, Bergmann KC, Brehler R, et al. Praktischer Umgang mit allergischen Reaktionen auf COVID-19-Impfstoffe: Ein Positionspapier des Ärzteverbands Deutscher Allergologen (AeDA), der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) und der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI). [In German] *Allergo J.* 2021;30(3):22–43. doi: 10.1007/s15007-021-4773-1.
8. The procedure for vaccination of the adult population against COVID-19. Temporary methodological recommendations. Moscow; 2021.

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Elena A. Latysheva, MD, Dr. Sci. (Med.);
address: 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;
eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: ealat@mail.ru

Co-authors:

Natalya I. Ilyina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>;
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru

Oksana M. Kurbacheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>;
eLibrary SPIN: 5698-6436; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Латышева Татьяна Васильевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>;
eLibrary SPIN: 8929-7644; e-mail: tvlat@mail.ru

Назарова Евгения Валерьевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0380-6205>;
eLibrary SPIN: 4788-7407; e-mail: ev.nazarova@nrcii.ru

Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: 1444031@gmail.com

Феденко Елена Сергеевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>;
eLibrary SPIN: 5012-7242; e-mail: efedks@gmail.com

Хайтов Муса Рахимович, д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>;
eLibrary SPIN: 3199-9803; e-mail: mr.khaitov@nrcii.ru

Шартанова Наталия Валерьевна, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1197-9002>;
eLibrary SPIN: 6483-8901; e-mail: nshartanova@yandex.ru

Tatiana V. Latysheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>;
eLibrary SPIN: 8929-7644; e-mail: tvlat@mail.ru

Evgeniya V. Nazarova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0380-6205>;
eLibrary SPIN: 4788-7407; e-mail: ev.nazarova@nrcii.ru

Natalia M. Nenasheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: 1444031@gmail.com

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

Musa R. Khaitov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>;
eLibrary SPIN: 3199-9803; e-mail: mr.khaitov@nrcii.ru

Natalia V. Shartanova, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1197-9002>;
eLibrary SPIN: 6483-8901; e-mail: nshartanova@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1477>

Вакцинация пациентов с первичным иммунодефицитом и наследственным ангиотёком против COVID-19: позиционный документ Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов

Н.И. Ильина¹, И.В. Кондратенко², Е.А. Латышева^{1,3}, Т.В. Латышева^{1,4}, И.А. Манто¹, Е.В. Назарова¹, Д.С. Фомина^{5,6}, М.Р. Хаитов^{1,3}, А.Ю. Щербина⁷

¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

² Российская детская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

⁵ Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Российская Федерация

⁶ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁷ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

С конца 2019 года весь мир охвачен пандемией COVID-19 (от англ. COronaVIrus Disease 2019) — тяжёлой острой респираторной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV). К настоящему времени инфекция стала причиной более чем 4 млн смертей по всему миру и более 140 тыс. смертей в России. Вакцинации против COVID-19 отводится ключевая роль в прекращении пандемии. Имеющийся опыт относительно вакциноуправляемых инфекций даёт основание полагать, что массовая вакцинация приведёт к снижению распространения вируса и риска развития устойчивых к вакцине штаммов. В условиях пандемии COVID-19 встаёт вопрос о целесообразности/безопасности вакцинации пациентов с первичными иммунодефицитами и наследственным ангиотёком. Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов и Национальной ассоциацией экспертов в области первичных иммунодефицитов был разработан и утверждён позиционный документ по вакцинации пациентов с первичным иммунодефицитом и наследственным ангиотёком против COVID-19.

В представленном позиционном документе отражены ответы на основные вопросы, касающиеся вакцинации пациентов с данными заболеваниями.

Ключевые слова: COVID-19; вакцинация; коронавирус; первичный иммунодефицит; ПИД; ангиотёк; наследственный ангиотёк; НАО

Для цитирования: Ильина Н.И., Кондратенко И.В., Латышева Е.А., Латышева Т.В., Манто И.А., Назарова Е.В., Фомина Д.С., Хаитов М.Р., Щербина А.Ю. Вакцинация пациентов с первичным иммунодефицитом и наследственным ангиотёком против COVID-19. Позиционный документ Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 3. С. 98–104. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1477>

Vaccination against COVID-19 for patients with primary immunodeficiency and hereditary angioedema: the position paper of the Russian Association of Allergology, Clinical Immunology, and the National Association of Experts in Primary Immunodeficiencies

N.I. Ilyina¹, I.V. Kondratenko², E.A. Latysheva^{1,3}, T.V. Latysheva^{1,4}, I.A. Manto¹, E.V. Nazarova¹, D.S. Fomina^{5,6}, M.R. Khaitov^{1,3}, A.Yu. Shcherbina⁷

¹ National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

² Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

⁵ Clinical State Hospital № 52, Moscow, Russian Federation

⁶ The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁷ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Since the end of 2019, the whole world has been suffering from the Corona virus-19 (COVID-19) pandemic due to the potentially severe acute respiratory infection caused by the SARS-CoV-2 virus. To date, the infection has led to more than 4 million deaths worldwide, and >140 thousand deaths in Russia. Vaccination against COVID-19 plays a key role in stopping the pandemic. According to the existing experience in infection prevention, mass vaccination will reduce the virus's expansion and the risk of vaccine-resistant strains developing. In the context of COVID-19, the question of the feasibility and safety of vaccination for patients with primary immunodeficiency and hereditary angioedema arises. The Russian Association of Allergists, Clinical Immunologists, and the National Association of Experts in Primary Immunodeficiencies have developed and approved a position paper on the vaccination for patients with primary immunodeficiency and hereditary angioedema against COVID-19.

This position paper provides answers to key questions regarding vaccination for patients with these diseases.

Keywords: COVID-19; vaccination; coronavirus; primary immunodeficiency; PID; angioedema; hereditary angioedema; HAE

For citation: Ilyina NI, Kondratenko IV, Latysheva EA, Latysheva TV, Manto IA, Nazarova EV, Fomina DS, Khaitov MR, Shcherbina AYU. Vaccination against COVID-19 for patients with primary immunodeficiency and hereditary angioedema: the position paper of the Russian Association of Allergology, Clinical Immunology, and the National Association of Experts in Primary Immunodeficiencies. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(3):98–104. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1477>

Статья поступила 01.09.2021
Received: 01.09.2021

Принята к печати 02.09.2021
Accepted: 02.09.2021

Опубликована 16.09.2021
Published: 16.09.2021

Вакцинация пациентов с первичными иммунодефицитами против COVID-19

Первичные иммунодефициты (ПИД) — группа врождённых заболеваний иммунной системы, насчитывающая более 400 нозологий, связанных с утратой, уменьшением или неправильным функционированием одного или нескольких её звеньев. Это разнородная группа заболеваний с многообразными клиническими проявлениями, разным возрастом дебюта, прогнозом, подходами к терапии.

Для большинства форм ПИД характерны рецидивирующие инфекции с тяжёлым течением, торпидные к стандартным схемам антибиотикотерапии (в первую очередь синопульмональные), а также симптомы иммунной дисрегуляции [1, 2].

COVID-19 — потенциально тяжёлая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV). К настоящему времени инфекция стала причиной более чем 4 млн смертей по всему миру и более 140 тыс. смертей

в России [3, 4]. Вакцинации против COVID-19 отводится ключевая роль в прекращении пандемии [5], однако на сегодняшний день нет клинических исследований, позволяющих прогнозировать эффективность/безопасность вакцинации против COVID-19 у пациентов с ПИД. Принимая во внимание повышенный риск тяжёлого течения COVID-19 при некоторых формах ПИД [6], а также накопленный опыт вакцинации пациентов с ПИД от других инфекций [7–11], международные сообщества сформулировали совместное заявление по поводу вакцинации пациентов с ПИД [12].

Взяв за основу данное заявление и российский опыт ведения пациентов с ПИД, группа российских экспертов сформулировала следующие положения.

— Безопасно ли проведение вакцинации против COVID-19 пациентам с первичными иммунодефицитами?

Основным фактором, сопряжённым с риском поствакцинальных осложнений у пациентов с ПИД, является использование живых вакцин, которые готовятся на основе аттенуированных штаммов возбудителей. Такие вакцины способны вызвать развитие вакцинассоциированного инфекционного заболевания [13–15]. Все зарегистрированные в мире и в Российской Федерации вакцины (Гам-КОВИД-Вак, Спутник Лайт, ЭпиВакКорона, КовиВак, ЭпиВакКорона-Н) против COVID-19 не являются живыми [16–19], поэтому риска развития поствакцинальной инфекции нет. Кроме того, оснований полагать, что риск развития других нежелательных реакций от вакцинации у пациентов с ПИД выше, чем в общей популяции, нет.

Примечание. Согласно инструкции, ПИД являются противопоказанием к вакцинации препаратом ЭпиВакКорона, ЭпиВакКорона-Н, что в большей степени продиктовано отсутствием данных об использовании вакцины у пациентов с ПИД. Тем не менее следует отдать предпочтение другим видам вакцин [18].

— Целесообразно ли проводить вакцинацию против COVID-19 пациентам с первичными иммунодефицитами?

Исследований, позволяющих достоверно предсказать эффективность вакцинации от COVID-19 у пациентов с ПИД, нет. Иммунные нарушения, лежащие в основе развития ПИД, могут приводить к более слабому поствакцинальному ответу. Тем не менее вероятность развития как гуморального, так и клеточного ответа на введение вакцины существует, о чём свидетельствует опыт использования других вакцин у больных ПИД [7–11, 20]. Исследования на ограниченной выборке пациентов с различными формами ПИД продемонстрировали способность отдельных пациентов формировать как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ

на вакцинацию против COVID-19 [21, 22]. Таким образом, пациентам с ПИД, в том числе с нарушением синтеза антител, целесообразно проведение вакцинации против COVID-19.

Настоятельно рекомендуется вакцинация пациентов с риском тяжёлого течения COVID-19, а также с определёнными формами ПИД, такими как дефицит AIRE (APS1/APECED), дефект NFkB2, а также с формами ПИД, приводящими к снижению активности сигнальных путей интерферона [12].

— Имеются ли противопоказания к проведению вакцинации пациентам с первичными иммунодефицитами?

Не рекомендуется проведение вакцинации против COVID-19 в период острых инфекционных заболеваний, обострений сопутствующих заболеваний. Вакцинацию следует провести через 2–4 недели после выздоровления или наступления относительной ремиссии [16–19].

— Каким должен быть график вакцинации против COVID-19 у пациентов с первичными иммунодефицитами?

Данных, позволяющих рекомендовать особые схемы вакцинации пациентам с ПИД, в настоящее время нет. Четыре зарегистрированные российские вакцины против COVID-19 (Гам-КОВИД-Вак, ЭпиВакКорона, КовиВак, ЭпиВакКорона-Н) подразумевают двукратное введение. Спутник Лайт (вакцина предназначена для ревакцинации или вакцинации переболевших пациентов) вводится согласно инструкции однократно. Рекомендуется проведение иммунизации данными вакцинами пациентам с ПИД согласно инструкции к препаратам [16–19, 23].

— Следует ли проводить вакцинацию против COVID-19 пациентам с первичными иммунодефицитами, уже перенёвшим данную инфекцию?

Да, следует. Объективных данных, позволяющих рекомендовать изменённые сроки вакцинации после перенесённой COVID-19-инфекции по сравнению с общей популяцией, нет. Требуются дальнейшие исследования.

— Какие обследования следует провести пациенту с первичным иммунодефицитом перед вакцинацией?

Пациент с ПИД перед проведением вакцинации против COVID-19 должен проконсультироваться с лечащим врачом. Врач определит целесообразность проведения обследования и его объём, исходя из формы ПИД и состояния пациента на момент обращения. При стабильном состоянии пациента, как и в иммунокомпетентной популяции, предварительного обследования не требуется.

— Как совмещать проведение вакцинации и терапию, назначенную по поводу первичного иммунодефицита?

1. Заместительная иммунотерапия иммуноглобулином человека нормальным: заместительная терапия иммуноглобулином человека нормальным может снижать иммунный ответ на живые вакцины (например, против кори, краснухи, ветряной оспы) [14]. Данных о негативном влиянии заместительной терапии на формирование поствакцинального ответа после других вакцин нет. Таким образом, заместительная терапия должна быть продолжена во время проведения вакцинации пациентов с ПИД против COVID-19 в обычном режиме.
2. Постоянная (базисная) антибактериальная, противовирусная, противогрибковая терапия не является противопоказанием к проведению вакцинации против COVID-19. Не следует отменять данные препараты на момент проведения вакцинации.
3. Другая терапия (в том числе иммуносупрессивная терапия глюкокортикоидами, цитостатиками, таргетными препаратами и др.) не является противопоказанием для проведения вакцинации пациентов с ПИД против COVID-19. Иммуносупрессивная терапия может снизить эффективность вакцинации, однако оснований полагать, что она увеличит риск побочных эффектов, в настоящее время нет.

— *Следует ли вакцинировать окружение пациентов с первичными иммунодефицитами?*

Настоятельно рекомендуется проведение вакцинации против COVID-19 контактных лиц/родственников пациента с ПИД [12]. Исходя из того, что все доступные на сегодняшний день вакцины не являются живыми, нет необходимости изолировать привитых после вакцинации от пациентов с ПИД [16–19, 24].

Вакцинация пациентов с наследственным ангиоотёком против COVID-19

Наследственный ангиоотёк (НАО, наследственный ангионевротический отёк), редкое, потенциально жизнеугрожающее генетически детерминированное заболевание, проявляется рецидивирующими ангиоотёками кожи и слизистых/подслизистых оболочек, возникающими под воздействием брадикинина. НАО относится к первичным иммунодефицитам без инфекционных проявлений [25].

Согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению НАО, разработанным для взрослых и детей, «всем пациентам с НАО рекомендуется проведение вакцинации в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок для профилактики вакциноуправляемых инфекций» [25]. Инфекционные заболевания, в том числе COVID-19, являются триггером для развития ангиоотёков, в том числе жизнеугрожающей локализации.

Всем взрослым пациентам с НАО рекомендуется вакцинация против COVID-19 в соответствии с действующими методическими рекомендациями [23]. Для вакцинации пациентов с НАО могут быть использованы все зарегистрированные на территории РФ вакцины (Гам-КОВИД-Вак, ЭпиВакКорона, КовиВак, Спутник Лайт, ЭпиВакКорона-Н) [16–19].

— *Безопасно ли проведение вакцинации против COVID-19 пациентам с наследственным ангиоотёком?*

Данных о том, что вакцинация от COVID-19 является триггером развития атак, нет. Принимая во внимание, что атаки, в том числе жизнеугрожающей локализации, могут возникать на фоне стресса, механической травмы, а также спонтанно, пациенту следует иметь при себе препараты для купирования ангиоотёков в количестве, достаточном для купирования двух атак (два предзаполненных шприца икатибанта или ингибитор С1-эстеразы человека из расчёта 20 МЕ/кг массы тела) [25].

Оснований полагать, что пациенты с НАО имеют больший риск развития поствакцинальных осложнений, на сегодняшний день нет.

— *Будет ли эффективно проведение вакцинации против COVID-19 пациентам с наследственным ангиоотёком?*

Нет оснований полагать, что эффективность поствакцинального ответа у пациентов с НАО будет ниже, чем в общей популяции.

— *Как готовить пациента к проведению вакцинации против COVID-19?*

1. Не рекомендуется проведение вакцинации во время приступа (ангиоотёк и/или абдоминальная атака).
2. Нет необходимости в проведении дополнительных обследований пациентам с НАО перед вакцинацией.
3. Пациент должен иметь при себе препараты для купирования ангиоотёков в количестве, достаточном для купирования двух атак (два предзаполненных шприца икатибанта или ингибитор С1-эстеразы человека из расчёта 20 МЕ/кг массы тела) [25].
4. Настоятельно не рекомендуется отменять долгосрочную профилактику на время проведения вакцинации против COVID-19. Учитывая описанные тромботические осложнения при использовании векторных вакцин, при вакцинации пациентов с НАО, получающих долгосрочную профилактику транексамовой кислотой, следует отдать предпочтение другим видам вакцин против COVID-19.

— *Каким должен быть график вакцинации против COVID-19 у пациентов с наследственным ангиоотёком?*

Четыре зарегистрированные российские вакцины против COVID-19 (Гам-КОВИД-Вак, ЭпиВакКорона, КовиВак, ЭпиВакКорона-Н) подразумевают двукратное введение. Спутник Лайт (вакцина предназначена для ревакцинации или для вакцинации переболевших пациентов) вводится согласно инструкции однократно. Рекомендуется проведение иммунизации данными вакцинами пациентам с НАО согласно инструкции к препаратам и действующим методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ [16–19, 23].

— *Рекомендуется ли вакцинация окружения?*

Да, настоятельно рекомендуется проведение иммунизации среди окружения пациентов с НАО.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке и публикации статьи.

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

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

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

Вклад авторов. Е.А. Латышева, И.А. Манто — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста; Н.И. Ильина, И.В. Кондратенко, Т.В. Латышева, Е.В. Назарова, Д.С. Фомина, М.Р. Хайтов, А.Ю. Шербина — редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. E.A. Latysheva, I.A. Manto — literature review, references collection and analysis, the manuscript writing; N.I. Ilyina, I.V. Kondratenko, T.V. Latysheva, E.V. Nazarova, D.S. Fomina, M.R. Khaitov, A.Yu. Shcherbina — editing an article. 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification // *J Clin Immunol.* 2020. Vol. 40, N 1. P. 66–81. doi: 10.1007/s10875-020-00758-x
2. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee // *J Clin Immunol.* 2020. Vol. 40, N 1. P. 24–64. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x
3. World Health Organisation. Coronavirus [Internet]. Режим доступа: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>. Дата обращения: 28.08.2021.
4. Wikipedia. Template: COVID-19 pandemic data [Internet]. Режим доступа: https://en.wikipedia.org/wiki/Template:COVID-19_pandemic_data. Дата обращения: 28.08.2021.
5. World Health Organisation. Coronavirus disease (COVID-19): vaccines [Internet]. Режим доступа: [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines). Дата обращения: 28.08.2021.
6. Goudouris E.S., Pinto-Mariz F., Mendonça L.O., et al. Outcome of SARS-CoV-2 Infection in 121 patients with inborn errors of immunity: a cross-sectional study // *J Clin Immunol.* 2021. P. 1–11. doi: 10.1007/s10875-021-01066-8
7. Goldacker S., Draeger R., Warnatz K., et al. Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID) // *Clin Immunol.* 2007. Vol. 124, N 3. P. 294–303. doi: 10.1016/j.clim.2007.04.011
8. Pedersen G., Halstensen A., Sjursen H., et al. Pandemic influenza vaccination elicits influenza-specific CD4+ Th1-cell responses in hypogammaglobulinaemic patients: four case reports // *Scand J Immunol.* 2011. Vol. 74, N 2. P. 210–218. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02561.x
9. Rezaei N., Siadat S.D., Aghamohammadi A., et al. Serum bactericidal antibody response 1 year after meningococcal polysaccharide vaccination of patients with common variable immunodeficiency // *Clin Vaccine Immunol.* 2010. Vol. 17, N 4. P. 524–528. doi: 10.1128/CVI.00389-09
10. Hanitsch L.G., Löbel M., Mieves J.F., et al. Cellular and humoral influenza-specific immune response upon vaccination in patients with common variable immunodeficiency and unclassified antibody deficiency // *Vaccine.* 2016. Vol. 34, N 21. P. 2417–2423. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.091
11. Paroli M., Accapezzato D., Francavilla V., et al. Long-lasting memory-resting and memory-effector CD4+T cells in human X-linked agammaglobulinemia // *Blood.* 2002. Vol. 99, N 6. P. 2131–2137. doi: 10.1182/blood.v99.6.2131
12. IPOPI. Vaccination against SARS-COV-2 (COVID-19) for patients with PID [Internet]. Режим доступа: <https://ipopi.org/latest-news-on-covid-19-and-pid-1/>. Дата обращения: 28.08.2021.
13. Marciano B.E., Huang C.Y., Joshi G., et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies // *J Allergy Clin Immunol.* 2014. Vol. 133, N 4. P. 1134–1141. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.028
14. Shearer W.T., Fleisher T.A., Buckley R.H., et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts // *J Allergy Clin Immunol.* 2014. Vol. 133, N 4. P. 961–966. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.043
15. Shaghghi M., Shahmahmoodi S., Abolhassani H., et al. Vaccine-derived polioviruses and children with primary immunodeficiency, Iran, 1995–2014 // *Emerg Infect Dis.* 2016. Vol. 22, N 10. P. 1712–1719. doi: 10.3201/eid2210.151071
16. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение. Инструкция к вакцине КовиВак (Вакцина коронавирусная инактивирован-

- ная цельновирионная концентрированная очищенная) [Internet]. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2b6c0483-705d-4b51-a722-2b954a9f918d&t=. Дата обращения: 28.08.2021.
17. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение. Инструкция к вакцине Гам-КОВИД-Вак (Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2) [Internet]. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7d85c1ea-a7f8-43e5-8975-a4827ee5d88a&t=. Дата обращения: 28.08.2021.
 18. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение. Инструкция к вакцине ЭпиВакКорона (Вакцина на основе пептидных антигенов для профилактики COVID-19) [Internet]. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=35c6fdb8-821b-4f69-b566-f6245ad1f437&t=. Дата обращения: 28.08.2021.
 19. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение. Инструкция к препарату Спутник Лайт (Векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2) [Internet]. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3783532a-0d9f-4e2e-89c3-9c5a6fa32688&t=. Дата обращения: 28.08.2021.
 20. Eibl M.M., Wolf H.M. Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities // *Immunotherapy*. 2015. Vol. 7, N 12. P. 1273–1292. doi: 10.2217/IMT.15.74
 21. Hagin D., Freund T., Navon M., et al. Immunogenicity of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in patients with inborn errors of immunity // *J Allergy Clin Immunol*. 2021. Vol. 148, N 3. P. 739–749. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.029
 22. Ameratunga R., Longhurst H., Steele R., et al. Common variable immunodeficiency disorders, T cell responses to SARS-CoV-2 vaccines and the risk of Chronic COVID-19 // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021. Vol. S2213-2198, N 21. P. 00702–00709. doi: 10.1016/j.jaip.2021.06.019
 23. Временные методические рекомендации. Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19. Москва, 2021. 50 с.
 24. Латышева Т.В., Латышева Е.А., Манто И.А., Костинова А.М. Вакцинация больных с первичными иммунодефицитами: современный взгляд на проблему // *Российский аллергологический журнал*. 2017. Т. 14, № 3. С. 19–26.
 25. Близнец Е.А., Викторова Е.А., Вишнева Е.А., и др. Наследственный ангиоотек. Клинические рекомендации // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18, № 2. С. 77–114. doi: 10.36691/RJA1447
- #### REFERENCES
1. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):66–81. doi: 10.1007/s10875-020-00758-x
 2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24–64. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x
 3. World Health Organisation. Coronavirus [Internet]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>. Accessed: Aug 28, 2021.
 4. Wikipedia. Template: COVID-19 pandemic data [Internet]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Template:COVID-19_pandemic_data. Accessed: Aug 28, 2021.
 5. World Health Organisation. Coronavirus disease (COVID-19): vaccines [Internet]. Available from: [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines). Accessed: Aug 28, 2021.
 6. Goudouris ES, Pinto-Mariz F, Mendonça LO, et al. Outcome of SARS-CoV-2 Infection in 121 patients with inborn errors of immunity: a cross-sectional study. *J Clin Immunol*. 2021;1–11. doi: 10.1007/s10875-021-01066-8
 7. Goldacker S, Draeger R, Warnatz K, et al. Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol*. 2007;124(3):294–303. doi: 10.1016/j.clim.2007.04.011
 8. Pedersen G, Halstensen A, Sjursen H, et al. Pandemic № CD4+ Th1-cell responses in hypogammaglobulinaemic patients: four case reports. *Scand J Immunol*. 2011;74(2):210–218. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02561.x
 9. Rezaei N, Siadat SD, Aghamohammadi A, et al. Serum bactericidal antibody response 1 year after meningococcal polysaccharide vaccination of patients with common variable immunodeficiency. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(4):524–528. doi: 10.1128/CVI.00389-09
 10. Hanitsch LG, Löbel M, Mieves JF, et al. Cellular and humoral influenza-specific immune response upon vaccination in patients with common variable immunodeficiency and unclassified antibody deficiency. *Vaccine*. 2016;34(21):2417–2423. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.091
 11. Paroli M, Accapezzato D, Francavilla V, et al. Long-lasting memory-resting and memory-effector CD4+T cells in human X-linked agammaglobulinemia. *Blood*. 2002;99(6):2131–2137. doi: 10.1182/blood.V99.6.2131
 12. IPOPI. Vaccination against SARS-COV-2 (COVID-19) for patients with PID [Internet]. Available from: <https://ipopi.org/latest-news-on-covid-19-and-pid-1/>. Accessed: Aug 28, 2021.
 13. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1134–1141. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.028
 14. Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):961–966. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.043
 15. Shaghghi M, Shahmahmoodi S, Abolhassani H, et al. Vaccine-derived polioviruses and children with primary immunodeficiency, Iran, 1995–2014. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(10):1712–1719. doi: 10.3201/eid2210.151071
 16. The State Register of Medicines. Registration certificate. Instructions for the KoviVak vaccine (inactivated whole-virion concentrated purified coronavirus vaccine) [Internet]. (In Russ). Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2b6c0483-705d-4b51-a722-2b954a9f918d&t=. Accessed: Aug 28, 2021.
 17. The State Register of Medicines. Registration certificate. Instructions for the Gam-COVID-Vac vaccine (Combined vector vaccine for the prevention of coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus) [Internet]. (In Russ). Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_

- View_v2.aspx?routingGuid=7d85c1ea-a7f8-43e5-8975-a4827ee5d88a&t=. Accessed: Aug 28, 2021.
18. The State Register of Medicines. Registration certificate. Instructions for the EpiVacCorona vaccine (A vaccine based on peptide antigens for the prevention of COVID-19 [Internet]. (In Russ). Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=35c6fdb8-821b-4f69-b566-f6245ad1f437&t=. Accessed: Aug 28, 2021.
 19. The State Register of Medicines. Registration certificate. Instructions for the drug Sputnik Light (Vector vaccine for the prevention of coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus [Internet]. (In Russ). Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bd9750c9-178d-47cb-81e0-5e532219eebb&t=. Accessed: Aug 28, 2021.
 20. Eibl MM, Wolf HM. Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities. *Immunotherapy*. 2015;7(12):1273–1292. doi: 10.2217/IMT.15.74
 21. Hagin D, Freund T, Navon M, et al. Immunogenicity of pfizer-biontech COVID-19 vaccine in patients with inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(3):739–749. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.029
 22. Ameratunga R, Longhurst H, Steele R, et al. Common variable immunodeficiency disorders, T cell responses to SARS-CoV-2 vaccines and the risk of Chronic COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;S2213-2198(21):00702–00709. doi: 10.1016/j.jaip.2021.06.019
 23. Temporary methodological recommendations. The procedure for vaccination of the adult population against COVID-19. Moscow, 2021. 50 p. (In Russ).
 24. Latysheva TV, Latysheva EA, Manto IA, Kostinova AM. Vaccination of patients with primary immunodeficiency: a modern view of the problem. *Russian Journal of Allergy*. 2017;14(3):19–26. (In Russ).
 25. Bliznec EA, Viktorova EA, Vishneva EA, et al. Hereditary angioedema. Clinical recommendations. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):77–114. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1447

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Манто Ирина Александровна;

адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6432-394X>; eLibrary SPIN: 7944-5159; e-mail: irina.manto@yandex.ru

Соавторы:

Ильина Наталья Ивановна, д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>; eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru

Кондратенко Ирина Вадимовна, д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4834-4075>; eLibrary SPIN: 3163-1356; e-mail: ikondratenko@rambler.ru

Латышева Елена Александровна, д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1606-205X>; eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: ealat@mail.ru

Латышева Татьяна Васильевна, д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>; eLibrary SPIN: 8929-7644; e-mail: tvlat@mail.ru

Назарова Евгения Валерьевна, к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0380-6205>; eLibrary SPIN: 4788-7407; e-mail: ev.nazarova@nrcii.ru

Фомина Дарья Сергеевна, к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>; eLibrary SPIN: 3023-4538; e-mail: daria.s.fomina@gmail.com

Хайтов Муса Рахимович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>; eLibrary SPIN: 3199-9803; e-mail: mr.khaitov@nrcii.ru

Щербина Анна Юрьевна, д.м.н., профессор РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>; eLibrary SPIN: 6759-0031; e-mail: shcher26@hotmail.com

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Irina A. Manto, MD; address: 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6432-394X>; eLibrary SPIN: 7944-5159; e-mail: irina.manto@yandex.ru

Co-authors:

Natalya I. Ilyina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>; eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru

Irina V. Kondratenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4834-4075>; eLibrary SPIN: 3163-1356; e-mail: ikondratenko@rambler.ru

Elena A. Latysheva, MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1606-205X>; eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: ealat@mail.ru

Tatiana V. Latysheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>; eLibrary SPIN: 8929-7644; e-mail: tvlat@mail.ru

Evgeniya V. Nazarova, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0380-6205>; eLibrary SPIN: 4788-7407; e-mail: ev.nazarova@nrcii.ru

Daria S. Fomina, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>; eLibrary SPIN: 3023-4538; e-mail: daria.s.fomina@gmail.com

Musa R. Khaitov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>; eLibrary SPIN: 3199-9803; e-mail: mr.khaitov@nrcii.ru

Anna Yu. Shcherbina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor Member of the Russian Academy of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>; eLibrary SPIN: 6759-0031; e-mail: shcher26@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1432>

Компонентная диагностика аллергии как инструмент, определяющий тактику ведения пациентов с аллергическими заболеваниями

Э.В. Чурюкина^{1,2}, М.В. Дударева¹, Н.В. Колесникова², Е.Ф. Филиппов², О.П. Уханова³

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

³ Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Молекулярная диагностика позволяет дифференцированно определять истинную и перекрёстную реактивность, что имеет важное клиническое значение не только для диагностики подлинного спектра сенсибилизации, но также для обоснованного выбора патогенетической терапии, прогноза эффективности и рисков, связанных с проведением аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ). В качестве примеров, демонстрирующих уточняющий характер молекулярной алергодиагностики, приведён ряд клинических случаев. В одном из них выявление первичной сенсибилизации с последующей АСИТ причинно-значимым аллергеном привело к устранению не только респираторных, но и кожных симптомов. В других представленных клинических случаях у пациентов были отмечены сходные анамнез и данные кожных и лабораторных исследований. Для уточнения показаний к проведению АСИТ, правильного выбора лечебного аллергена и способа его введения, прогноза эффективности АСИТ потребовалось выявить первичный аллергенный источник, вызывающий IgE-опосредованную сенсибилизацию. Компонентная алергодиагностика ImmunoCAP, выполненная пациентам для уточнения спектра сенсибилизации, позволила разработать индивидуальную стратегию ведения этих больных.

Ключевые слова: молекулярная алергодиагностика; PHADIA; ImmunoCAP; пыльцевая аллергия; бронхиальная астма; аллергический ринит; специфические IgE; аллергенспецифическая иммунотерапия; АСИТ; клинический случай

Для цитирования: Чурюкина Э.В., Дударева М.В., Колесникова Н.В., Филиппов Е.Ф., Уханова О.П. Компонентная диагностика аллергии как инструмент, определяющий тактику ведения пациентов с аллергическими заболеваниями // *Российский алергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 3. С. 105–112. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1432>

Component allergy diagnostics as a tool for the management of patients with allergic diseases

E.V. Churyukina^{1,2}, M.V. Dudareva¹, N.V. Kolesnikova², E.F. Filippov², O.P. Ukhanova³

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

³ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

ABSTRACT

Molecular diagnostics makes it possible to determine true and cross-reactivity differentially, which is of great clinical importance not only for the diagnosis of the true spectrum of sensitization, but also for the reasonable choice of pathogenetic therapy and prediction of the effectiveness and risks associated with allergen-specific immunotherapy (ASIT). Several clinical cases are presented as examples demonstrating the clarifying nature of molecular allergodiagnosics. In the first case, the detection of primary sensitization, which was conducted using ASIT with a causally significant allergen, led to the elimination of not only respiratory but also skin symptoms. In other clinical cases, patients had similar anamnesis and data from skin and laboratory studies. To clarify the indications for ASIT, correct choice of a therapeutic allergen and method of its administration, and the prognosis of the effectiveness of ASIT, it is necessary to identify the primary allergenic source that causes IgE-mediated sensitization. For this purpose, the patients were recommended to undergo laboratory diagnostic examinations to clarify the spectrum of sensitization. Component allergodiagnosics of ImmunoCAP made it possible to develop an individual management strategy for these patients.

Keywords: molecular diagnostics; PHADIA; ImmunoCAP; pollen allergy; bronchial asthma; allergic rhinitis; specific IgE; allergen-specific immunotherapy; ASIT; clinical case

For citation: Churyukina EV, Dudareva MV, Kolesnikova NV, Filippov EF, Ukhanova OP. Component allergy diagnostics as a tool for the management of patients with allergic diseases. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(3):105–112. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1432>

Статья поступила 21.03.2021
Received: 21.03.2021

Принята к печати 06.09.2021
Accepted: 06.09.2021

Опубликована 14.09.2021
Published: 14.09.2021

Актуальность

Широкая распространённость аллергических заболеваний (от 20 до 60% населения промышленно развитых стран) [1], усиление тяжести их клинического течения [1, 2], гетерогенность клинико-патогенетических вариантов, требующих фенотипспецифического подхода в лечении [2, 3], превратили аллергию в глобальную медико-социальную проблему. В связи с этим большое значение приобретает своевременная достоверная диагностика, в основе которой — профилактика расширения спектра причинно-значимых аллергенов и адекватное лечение аллергических заболеваний.

Диагностика аллергических заболеваний осуществляется комплексно и включает как неспецифические (общее клинико-лабораторное обследование), так и специфические методы обследования. Специфическая диагностика аллергических заболеваний традиционно складывается из ряда последовательных этапов: сбор аллергологического анамнеза, специфическая клиническая аллергодиагностика *in vivo* (проведение кожных проб и/или провокационных тестов с аллергенами), иммунологическое и аллергологическое лабораторное обследование *in vitro* [4]. За последнее десятилетие в области лабораторной диагностики аллергии произошли значимые изменения, обусловленные внедрением новейших молекулярных методов.

Как известно, в основе патогенеза аллергических заболеваний лежит один или несколько механизмов реагирования иммунной системы на антиген. В 1963 г. британские учёные Ф. Джелл (Philip George Houthem Gell) и Р. Кумбс (Robin Coombs) предложили четыре типа реакций гиперчувствительности: в основе первых трёх (реагиновый, или анафилактический; цитотоксический; иммунокомплексный) лежит взаимодействие антигена с антителами, в основе четвёртого — гиперчувствительность замедленного типа, опосредованная сенсibilizированными Т-лимфоцитами [4]. В настоящее время выделяют и пятый тип гиперчувствительности — аутоиммунные реакции [4]. Однако именно с первым типом реагирования (анафилактическим, немедленным, или IgE-опосредованным), обусловленным взаимодействием антигена с антителами, относящимися к иммуноглобулинам класса E (IgE),

ассоциируют аллергические реакции, которые могут развиваться молниеносно и представлять угрозу для жизни [2–4]. Примерами таких заболеваний являются анафилаксия, атопическая бронхиальная астма, острая крапивница, ангиоотёк, аллергический риноконъюнктивит и др.

IgE был открыт во второй половине XX века. Последующие исследования позволили определить роль IgE в развитии реакций гиперчувствительности I типа; была установлена значимость IgE-опосредованного иммунного ответа в развитии большинства аллергических заболеваний [5, 6]. Определение концентрации общего и аллергенспецифических IgE-антител в сыворотке крови стало возможным благодаря современным лабораторным методам иммунологического анализа, таким как иммуноферментный, иммунофлюоресцентный и др. [5, 7, 8].

Традиционно диагностика IgE-опосредованных заболеваний, а также специфическая иммунотерапия основаны на применении экстрактов аллергенов, которые представляют собой сложные смеси, содержащие в своём составе помимо аллергенных белков также и неаллергенные белковые молекулы [5, 9]. Аллергеном может называться источник аллергена (например, пыльца амброзии), экстракт аллергенных белков или единственный аллергенный компонент, или молекула из источника аллергена [10]. В конце 90-х годов XX века для диагностики аллергии I типа вместо экстрактов аллергенов было предложено использовать отдельные аллергенные молекулы [5, 6]. Эта концепция получила название компонентспецифической диагностики, молекулярной или компонентной аллергодиагностики [5]. Индивидуальные аллергенные белки получили название «аллергокомпоненты». Они могут быть получены как путём выделения из природных источников (натуральные высокоочищенные), так и при помощи молекулярно-биологических методов (рекомбинантные аллергены) [5, 8, 11]. Для описания частоты встречаемости и значимости аллергокомпонентов применяют термины «мажорные» и «минорные» аллергены. Мажорные аллергокомпоненты — это аллергенные молекулы, антитела к которым встречаются более чем у половины пациентов в популяции, реагирующей на данный источник; антитела к минорным аллергокомпонентам

встречаются менее чем у 10% [5, 6]. При этом надо учитывать, что разделение аллергенов на мажорные и минорные зависит от профиля сенсibilизации исследуемой популяции и аллергенных источников, преобладающих в данной климатогеографической области. Исследования показывают, что компонентная алергодиагностика — это качественно новый уровень определения спектра сенсibilизации к главным алергенным молекулам, ответственным за клинические проявления алергического заболевания, а также к перекрёстно-реагирующим молекулам, участвующим в развитии симптомов перекрёстной алергии [5, 6, 12].

Современные методы молекулярной алергодиагностики основаны на иммунофлюоресцентном анализе — более чувствительном и специфичном, чем традиционный иммуноферментный анализ [7, 8]. Данная технология позволяет определить точный количественный уровень IgE в крови.

Преимущества лабораторной алергодиагностики (скорость получения результатов и их объективность; безопасность вследствие исключения контакта больного с алергеном, что особенно актуально во время беременности и в младенческом возрасте; отсутствие необходимости отмены лекарственных препаратов; возможность одномоментного выявления сенсibilизации к большому числу алергенов; отсутствие погрешностей исполнения в результате человеческого фактора; возможность исследования биоматериала дистанционно [6]) позволяют врачам алергологам-иммунологам избежать ряда проблем, с которыми они сталкиваются в реальной клинической практике, а именно: несоответствие результатов кожного и лабораторного тестирования (ложноотрицательные/ложноположительные); оценка риска и прогноз развития тяжёлых алергических реакций; персонифицированный подход к назначению элиминационных диет; определение показаний к АСИТ и прогноз её эффективности [6, 9, 12].

В ряде случаев несовпадение результатов кожного и лабораторного тестирования обусловлено несколькими причинами. Во-первых, характеристики алергенов, полученных различными способами из различного исходного сырья с различной степенью очистки могут отличаться друг от друга, влияя на результаты. Кроме того, нарушение техники выполнения кожных тестов, например несоблюдение оптимального расстояния между нанесёнными алергенами (менее 2,5 см), изменение свойств алергенов вследствие неправильной транспортировки и хранения приводят к ложноотрицательным/ложноположительным результатам [2, 4]. Во-вторых, несовпадение результатов кожных проб и определения специфических IgE связано с более сложными механизмами формирования кожной реактивности. Известно, что IgE-антитела

в крови присутствуют в очень низких концентрациях (0,001% всех иммуноглобулинов сыворотки крови), быстро выводятся [4], и повышение их уровня наблюдается при контакте с алергеном. В тканях, в частности в коже, связанные с тучными клетками IgE сохраняются в течение срока жизни клеток (от нескольких дней до нескольких месяцев), что может являться фактором расхождения результатов лабораторных тестов и кожных проб [3, 4]. В-третьих, клинические симптомы могут быть обусловлены фиксированными в коже специфическими IgE, при этом их содержание в периферической крови может меняться незначительно. С другой стороны, специфические IgE могут быть частично блокированы анти-IgE-антителами класса G с образованием иммунных комплексов. Специфические IgE-антитела в составе этих комплексов становятся недоступными для определения рутинным методом иммуноферментного анализа, что приводит к увеличению процента ложноотрицательных результатов [4, 10]. Ложноотрицательные результаты также могут быть обусловлены иммунным ответом (до 10%) на минорные алергены, входящие в состав нативных экстрактов, что объясняет низкий уровень свободных специфически реагирующих IgE-антител [10]. Причиной ложноположительных результатов при тестировании *in vitro* могут быть перекрёстные реакции между алергенами различных групп (особенно часто между ингаляционными и пищевыми). Ложноположительные результаты кожных тестов также могут объясняться перекрёстными свойствами алергенов из разных источников, загрязнением диагностических алергенов компонентами из других источников, индивидуальными особенностями пациента (возраст, общее состояние, наличие сопутствующих заболеваний, приём ряда лекарственных препаратов, реактивность кожи и т.д.) [12].

Необходимо отметить, что обнаружение алергенспецифических IgE-антител к алергенам свидетельствует только о сенсibilизации, но не доказывает её причинно-значимой связи с развитием алергического заболевания. В качестве демонстрации уточняющего характера молекулярной алергодиагностики приводим ряд клинических примеров.

Описание клинических случаев

Клинический случай 1

Пациент П., 14 лет. Обратился с жалобами на чихание, насморк с отделением из носовых ходов слизистого вязкого секрета, зуд век, слезотечение, першение в горле, кашель, эпизодические приступы удушья в течение последнего месяца, зуд и покраснение кожи в области локтевых и подколенных сгибов. Вышеперечисленные жалобы отмечаются с 8-летнего возраста в весенне-летний период (май-июль); приступы удушья отмечаются впервые.

В анамнезе: атопический дерматит; пищевая аллергия на яйцо и коровье молоко в 12 мес жизни (по результатам пищевого дневника); оральный аллергический синдром при употреблении фруктов и овощей (помидор, дыня, мандарин, киви, персик). Наследственность отягощена по линии матери (поллиноз). В 11 лет впервые консультирован аллергологом; проведены кожные скарификационные пробы, показавшие следующие результаты¹: тест-контрольная жидкость (-), гистамин (+++), яйцо куриное (-), молоко (-), микст луговых трав (+++), берёза (++)). Выставлен диагноз: «Сезонный аллергический ринит. Бронхиальная астма? Оральный аллергический синдром. Атопический дерматит». Получал лечение в период обострения: антигистаминные препараты, топические (ингаляционные и назальные) стероиды, деконгестанты интраназально, β_2 -агонисты короткого действия по потребности при приступах удушья, топические глюкокортикоиды наружно на область кожных поражений.

Результаты общеклинического и аллергологического обследования

При осмотре: общее состояние пациента удовлетворительное; состояние сознания ясное; положение активное. Телосложение правильное, нормостенический конституциональный тип. Рост 155 см, вес 47 кг. Температура тела 36,6°C. Кожные покровы сухие; отмечаются гиперемия, следы расчёсов в области локтевых и подколенных сгибов. В периоральной области сухость, гиперемия, шелушение. Видимые слизистые бледно-розовой окраски, без патологических элементов. Лимфатические узлы доступны пальпации, не увеличены, безболезненные. Суставы обычной формы, объём активных и пассивных движений сохранён. Носовое дыхание умеренно затруднено; отделяемое из носовых ходов скудное, слизистое; обоняние сохранено. Грудная клетка нормальной формы, дыхательные движения симметричны, частота дыхательных движений 16 в 1 мин. Аускультативно выслушиваются единичные сухие свистящие хрипы при форсированном выдохе. Живот мягкий, безболезненный при пальпации; физиологические отправления в норме. Симптом Пастернацкого отрицательный.

Пациенту по обращаемости проводилась спирометрия согласно существующим стандартам и разработанному нами алгоритму инструментальной верификации диагноза бронхиальной астмы [13] с исследованием объёма форсированного выдоха за секунду времени, жизненной ёмкости лёгких в виде процента от должных величин с использо-

ванием аппарата SPIROSFT-3000 (Fukuda Denshi Co., Ltd., Япония).

Пациент был повторно обследован в период ремиссии, вне периода палинации предполагаемых причинно-значимых растений.

Результаты кожного тестирования: прик-тест: тест-контрольная жидкость (-), гистамин (+++), микст луговых трав (+++), берёза (++) , помидор (+), дыня (++) , персик (++) , киви (++) .

Результаты ImmunoCAP (kUa/l) с экстрактами аллергенов: тимофеевка — 11,1; берёза — 8,3; помидор — 4,2; дыня — 7,1; персик — 3,9; киви — 6,5.

Результаты компонентной аллергодиагностики ImmunoCAP (kUa/l): главные специфические компоненты тимофеевки: Phl p 1 — 10,4; Phl p 5b — 3,9; Phl p 6 — 1,1; перекрёстно-реагирующие компоненты тимофеевки: Phl p 12 (профилин) — 8,7; перекрёстно-реагирующие компоненты берёзы: Bet v 2 (профилин) — 6,3.

Результаты с <0,1 (kUa/l) для Phl p 7 (полкальцин); Phl p 11; Bet v 1; Bet v 4 (полкальцин). Интерпретация результатов лабораторной диагностики проводилась в соответствии с критериями: 0-й класс (<0,1 kUa/l) — сенсibilизация не обнаружена; 1-й класс (0,35–0,7 kUa/l) — очень низкий уровень сенсibilизации; 2-й класс (0,7–3,5 kUa/l) — низкий уровень сенсibilизации; 3-й класс (3,5–17,5 kUa/l) — положительный уровень сенсibilизации; 4-й класс (17,5–50 kUa/l) — высокий уровень сенсibilизации; 5-й класс (50–100 kUa/l) — очень высокий уровень сенсibilизации; 6-й класс (>100 kUa/l) — сенсibilизация выше предела определения [7].

Диагноз/дифференциальный диагноз. На основании результатов аллергологического, общеклинического, лабораторно-инструментального обследования, данных анамнеза пациенту поставлен диагноз: «Бронхиальная астма (впервые выявленная), частично контролируемая. Интермиттирующий аллергический риноконъюнктивит. Сенсibilизация к пыльце тимофеевки. Латентная сенсibilизация к пыльце берёзы. Перекрёстная пищевая аллергия (киви, персик, дыня, томат) с клинической картиной орального аллергического синдрома».

Лечение. Проведено лечение: два курса АСИТ подкожно водно-солевым аллергеном тимофеевки классическим методом в течение 2 лет; элиминационные режимы с учётом сенсibilизации к пыльцевым и перекрёстным аллергенам; симптоматическое лечение в период обострения с использованием средств ирригационной и барьерной терапии, а также топических стероидов (назальных и ингаляционных).

Исход и результаты последующего наблюдения. После проведённой АСИТ состояние пациента в сезон палинации луговых трав заметно улучшилось: исчезли приступы удушья; риноконъюнктивит

¹ Результаты тестов: (-) — отрицательный; (+) — слабо положительный; (++) — положительный; (+++) — резко положительный; (+++++) — очень резко положительный.

протекает в лёгкой форме; снизилась потребность в симптоматической терапии. Отмечено также уменьшение симптомов орального аллергического синдрома на растительную пищу (помидор, дыня) при исключении из рациона некоторых фруктов (персик, киви).

В представленном случае наличие специфических IgE к компонентам тимофеевки Phl p 1 и Phl p 5b свидетельствует об истинной сенсibilизации [11], что обосновывает правильность выбора АСИТ аллергеном тимофеевки. IgE-специфический ответ на профилин объясняет положительные результаты кожного тестирования, а также наличие специфических IgE к экстрактам пыльцы берёзы и пищевым аллергенам, так как профилины, являясь перекрёстно-реактивными белками, присутствуют в растительной пище, пыльце деревьев и сорных трав [10, 11]. Отсутствие специфических IgE к Bet v 1 указывает на отсутствие истинной аллергии на пыльцу берёзы [14]; выявленные IgE-антитела к профилину (Bet v 2) могут свидетельствовать о перекрёстной аллергии на такие продукты, как персик, киви, дыня, томат.

Клинические случаи 2 и 3 (описание истории болезней двух пациентов со сходными данными анамнеза и кожных тестов, но разной стратегией ведения)

История двух пациентов, представленная параллельно, целесообразна ввиду схожих анамнестических данных, первичного аллергологического обследования, первичных клинических диагнозов, но разных стратегий ведения пациентов.

Пациентка М., 27 лет, и пациент Р., 29 лет, обратились по поводу периодического (летнего) риноконъюнктивита с чёткой сезонностью в июле на протяжении последних 10 лет и появившихся симптомов астмы в этот же период в последние 2 года [15]. Наследственность по аллергопатологии у обоих пациентов не отягощена.

Ранее пациенты были обследованы у аллерголога, **результаты кожного тестирования (прик-тест):** пациентка М.: тест-контрольная жидкость (-), гистамин (+++), микст луговых трав (++++) , микст сорных трав (++++) , амброзия (+++), полынь (+++); пациент Р.: тест-контрольная жидкость (-), гистамин (+++), микст луговых трав (++++) , микст сорных трав (++++) , амброзия (+++), полынь (+++).

Результаты аллергологического обследования. При обращении пациентам проведена лабораторная диагностика, выявлены аллергенспецифические IgE (ImmunoCAP) к экстрактам аллергенов: пациентка М.: тимофеевки — 48,0 kUa/l, амброзии — 6,9 kUa/l, полыни — 5,4 kUa/l; пациент Р.: тимофеевки — 22,0 kUa/l, амброзии — 8,1 kUa/l, полыни — 11,6 kUa/l [15]. Дополнительное обследование при первичных сопоставимых данных

анамнеза, кожного и лабораторного тестирования у обоих пациентов позволило выявить различия, которые обусловили разные стратегии ведения.

Диагноз/дифференциальный диагноз. Пациентке М. и пациенту Р. был выставлен одинаковый диагноз: «Бронхиальная астма, интермиттирующее течение, контролируемая. Сезонный аллергический ринит. Сенсibilизация к пыльце тимофеевки, амброзии и полыни». Рекомендовано симптоматическое лечение в период обострения заболевания.

Перед врачами была поставлена задача определить целесообразность проведения АСИТ и решить вопрос выбора аллергенов пыльцы трав (смесь, или только тимофеевки, или только амброзии, или только полыни), а также типа аллерговакцины. Эти вопросы решает врач аллерголог-иммунолог для определения стратегии ведения каждого больного с IgE-опосредованной аллергией. Для ответа на них, а также прогнозирования эффективности АСИТ следует определить первичный источник, вызывающий развитие IgE-специфической сенсibilизации [12]. С этой целью пациентам было проведено дополнительное аллергологическое обследование — компонентная аллергодиагностика с использованием технологии ImmunoCAP (kUa/l).

Пациентка М.: главные специфические компоненты тимофеевки: Phl p 1 — 22,0; Phl p 2 — 3,8; Phl p 4 — 1,8; Phl p 5b — 11,0; Phl p 6 — 7,0; Phl p 11 — 2,7; перекрёстно-реагирующие компоненты тимофеевки: Phl p 7 <0,1; Phl p 12 (профилин) 7,3; главный специфический компонент амброзии: Amb a 1 <0,1; главный специфический компонент полыни: Art v 1 <0,1; перекрёстно-реагирующие компоненты полыни: Art v 3 (белок-переносчик липидов) <0,1 [15]. **Диагноз:** «Бронхиальная астма, интермиттирующее течение, контролируемая. Интермиттирующий аллергический ринит. Сенсibilизация к пыльце тимофеевки».

Пациент Р.: главные специфические компоненты тимофеевки: Phl p 1 <0,1; Phl p 2 <0,1; Phl p 4 <0,1; Phl p 5b <0,1; Phl p 6 <0,1; Phl p 11 <0,1; перекрёстно-реагирующие компоненты тимофеевки: Phl p 7 (полкальцин) 9,7; Phl p 12 (профилин) 2,1; главный специфический компонент амброзии: Amb a 1 11,6; главный специфический компонент полыни: Art v 1 <0,1; перекрёстно-реагирующие компоненты полыни: Art v 3 <0,1 [15]. **Диагноз:** «Бронхиальная астма, интермиттирующее течение, контролируемая. Интермиттирующий аллергический ринит. Сенсibilизация к пыльце амброзии».

В данном клиническом примере первичной сенсibilизации к тимофеевке выявлено не было.

Лечение. Уточнение диагнозов у пациентов потребовало разных подходов к лечению. Пациентке М. назначена АСИТ аллергеном тимофеевки; пациенту Р. рекомендовано наблюдение, ведение дневника больного поллинозом, проведение по-

вторного обследования в весенний период, сопоставление сроков начала пыления амброзии и наличия клинических проявлений, симптоматическое лечение в период обострения.

Исход и результаты последующего наблюдения.

У пациентки М. значительно повышенные уровни специфических IgE-антител к Phl p 1 и Phl p 5b указывают на первичную сенсибилизацию к пыльце тимофеевки [10, 14], что обосновывает правильность выбора АСИТ в качестве метода лечения. Последующее наблюдение за пациенткой после проведённой в течение трёх лет АСИТ аллергеном тимофеевки выявило отсутствие клинических симптомов в период палинации луговых трав.

Пациенту Р. АСИТ аллергеном тимофеевки не показана ввиду отсутствия реакции на главные специфические компоненты тимофеевки, однако выявление у пациента высокого уровня IgE к главному специфическому компоненту амброзии (Amb a 1) является основанием для пристального наблюдения за течением болезни (тщательное сопоставление клинических симптомов и сроков палинации сорных трав) и решения вопроса о целесообразности проведения АСИТ аллергеном амброзии в случае совпадения клинических симптомов и сроков палинации в дальнейшем. Пациенту назначены элиминационные режимы и симптоматическое лечение в период обострения.

Обсуждение

Анализируя результаты диагностического поиска причинно-значимого аллергена в клиническом случае 1, можно предположить, что наличие IgE к профилинам объясняет положительные результаты кожных тестов с аллергенами пыльцы берёзы и фруктов (персик, киви), так как профилин является перекрёстно-реагирующим компонентом, присутствующим в продуктах растительного происхождения, пыльце сорных трав, деревьев [10, 11]. Отрицательные результаты специфических IgE-антител к Bet v 1 у больного П. указывают на отсутствие истинной сенсибилизации к пыльце берёзы, а наличие IgE к Bet v 2 объясняет симптомы орального аллергического синдрома на фрукты и овощи (персик, киви, дыня, помидор) [14].

Интерпретируя результаты тестов молекулярной диагностики в клинических случаях 2 (пациентка М.) и 3 (пациент Р.), можно резюмировать, что значительные уровни IgE к Phl p 1 и Phl p 5b у пациентки М. указывают на первичную сенсибилизацию к пыльце тимофеевки [10] и обосновывают целесообразность проведения АСИТ аллергеном тимофеевки. Наличие IgE к профилинам (Phl p 12) объясняет положительный результат кожного теста с экстрактом полыни, так как этот белок присутствует в пыльце деревьев, сорных трав, в пище растительного происхождения. Результаты молеку-

лярной алергодиагностики *пациента Р.* дают основание считать, что отсутствие реакции на главные специфические компоненты тимофеевки (Phl p 1, Phl p 2, Phl p 4, Phl p 5b, Phl p 6, Phl p 11) при наличии IgE к перекрёстно-реагирующим компонентам Phl p 7 (полкальцин) и Phl p 12 (профилин) свидетельствует об отсутствии истинной сенсибилизации к пыльце тимофеевки [10, 11]. Положительный результат кожного теста с экстрактом полыни объясняется перекрёстной реакцией на полкальцин (Phl p 7). Выявление у пациента высокого уровня главного специфического компонента амброзии (Amb a 1) является основанием для тщательного сопоставления клинических симптомов и сроков палинации амброзии и проведения АСИТ аллергеном амброзии в случае их совпадения.

Представленные клинические случаи демонстрируют важность молекулярной алергодиагностики в условиях реальной клинической практики врачей-аллергологов как достоверного инструмента, позволяющего оценить реальную картину истинной и перекрёстной сенсибилизации и грамотно подойти к назначению АСИТ, разработке индивидуальных элиминационных мероприятий, включая элиминационные диеты, что способствует профилактике утяжеления аллергии, расширению спектра причинно-значимых аллергенов, подбору оптимального лечения и ведения пациентов.

Заключение

Таким образом, представленные примеры демонстрируют важные преимущества молекулярной диагностики, прежде всего возможность точного определения истинной и перекрёстной аллергии, принятия обоснованного решения о проведении АСИТ, прогноза её эффективности и, как следствие, достижения большей приверженности пациентов к лечению.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке и публикации статьи.

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

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

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределён следующим образом: Э.В. Чурюкина — курация, лечение пациентов, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; М.В. Дударева — диагностический мониторинг пациентов, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Н.В. Колесникова, Е.Ф. Филиппов — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; О.П. Уханова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи.

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. E.V. Churyukina — curation, treatment of patients, review of literature, collection and analysis of literary sources, writing and editing the article; M.V. Dudareva — diagnostic monitoring of patients, review of literature, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the article; N.V. Kolesnikova, E.F. Filipov — the collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the article; O.P. Ukhanova — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты и их законные представители добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Consent for publication. Written consent for publication of relevant medical information within the manuscript was obtained from the patients and patient's parents.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козулина И.Е., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Аллергия сегодня. Анализ новых эпидемиологических данных // Российский аллергологический журнал. 2014. № 3. С. 3–10.
2. Чурюкина Э.В., Сизякина Л.П. Патогенетические аспекты формирования различных вариантов бронхиальной астмы // Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14, № 1. С. 194–196.
3. Фролова Э.В., Гмошинский И.В., Лысиков Ю.А., и др. Диагностика аллергической энтеропатии у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2001. № 2. С. 19–22.
4. Митин Ю.А. Лабораторная диагностика аллергических заболеваний. Методические рекомендации. Санкт-Петербург: Импринт, 2017. 109 с.
5. Valenta R., Lidholm J., Niederberger V., et al. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT) // Clin Exp Allergy. 1999. Vol. 29, N 7. P. 896–904. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.00653.x
6. Borres M.P., Ebisawa M., Eigenmann P.A. Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology // Pediatr Allergy Immunol. 2011. Vol. 22, N 5. P. 454–461. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01197.x
7. Passalacqua G., Melioli G., Bonifazi F., et al. The additional values of microarray allergen assay in the management of polysensitized patients with respiratory allergy // Allergy. 2013. Vol. 68, N 8. P. 1029–1033. doi: 10.1111/all.12194
8. Ferrer M., Sanz M.L., Sastre J., et al. Molecular diagnosis in allergology: application of the microarray technique // J Investig Allergol Clin Immunol. 2009. Vol. 19, Suppl 1. P. 19–24.
9. Schmid-Grendelmeier P. Pollen allergy and immunotherapy // Ther Umsch. 2012. Vol. 69, N 4. P. 239–248. doi: 10.1024/0040-5930/a000280
10. Sekerkova A., Polackova M., Striz I. Detection of Phl p 1, Phl p 5, Phl p 7 and Phl p 12 specific IgE antibodies in the sera of children and adult patients allergic to Phleum pollen // Allergol Int. 2012. Vol. 61, N 2. P. 339–346. doi: 10.2332/allergolint.11-OA-0372
11. Santos A., van Ree R. Profilins: mimickers of allergy or relevant allergens? // Int Arch Allergy Immunol. 2011. Vol. 155, N 3. P. 191–204. doi: 10.1159/000321178
12. Sastre J., Landivar M.E., Ruiz-García M., et al. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area // Allergy. 2012. Vol. 67, N 5. P. 709–711. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02808.x
13. Чурюкина Э.В., Никанорова М.В. Диагностический алгоритм спирометрической верификации диагноза бронхиальной астмы // Аллергология и иммунология. 2016. Т. 17, № 2. С. 131–132.
14. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., et al. EAACI molecular allergology user's guide // Pediatr Allergy Immunol. 2016. Vol. 27, Suppl 23. P. 1–250. doi: 10.1111/pai.12563
15. Churyukina E.V., Dudareva M.V., Kolesnikova N.V., et al. Component allergy diagnostics as a tool for the management of patients with allergic diseases // Российский аллергологический журнал. 2020. Т. 17, № S. С. 12.

REFERENCES

1. Kozulina IE, Kurbacheva OM, Ilina NI. Allergy today. Analysis of new epidemiological data. *Russian Journal of Allergy*. 2014;(3):3–10. (In Russ).
2. Churyukina EV, Sizyakina LP. Pathogenetic aspects of the formation of various variants of bronchial asthma. *Russian Journal of Allergy*. 2017;14(1)194–196. (In Russ).
3. Frolova EV, Gmoshinsky IV, Lysikov YA, et al. Diagnosis of allergic enteropathy in children. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2001;(2):19–22. (In Russ).
4. Mitin YA. Laboratory diagnostics of allergic diseases. Methodological recommendations. Saint Petersburg: Imprint; 2017. 109 p. (In Russ).
5. Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, et al. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp Allergy*. 1999;29(7):896–904. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.00653.x
6. Borres MP, Ebisawa M, Eigenmann PA. Use of allergen components begins a new era in pediatric. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(5):454–461. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01197.x
7. Passalacqua G, Melioli G, Bonifazi F, et al. The additional values of microarray allergen assay in the management

- of polysensitized patients with respiratory allergy. *Allergy*. 2013;68(8):1029–1033. doi: 10.1111/all.12194
8. Ferrer M, Sanz ML, Sastre J, et al. Molecular diagnosis in allergology: application of the microarray technique. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(Suppl 1):19–24.
 9. Schmid-Grendelmeier P. Pollen allergy and immunotherapy. *Ther Umsch*. 2012;69(4):239–248. doi: 10.1024/0040-5930/a000280
 10. Sekerkova A, Polackova M, Striz I. Detection of Phl p 1, Phl p 5, Phl p 7 and Phl p 12 specific IgE antibodies in the sera of children and adult patients allergic to Phleum pollen. *Allergol Int*. 2012;61(2):339–346. doi: 10.2332/allergolint.11-OA-0372
 11. Santos A, van Ree R. Profilins: mimickers of allergy or relevant allergens? *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155(3):191–204. doi: 10.1159/000321178
 12. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-García M, et al. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy*. 2012;67(5):709–711. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02808.x
 13. Churyukina EV, Nicanorova MV. Diagnostic algorithm for spirometric verification of the diagnosis of bronchial asthma. *Allergology and Immunology*. 2016;17(2):131–132. (In Russ).
 14. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(Suppl 23):1–250. doi: 10.1111/pai.12563
 15. Churyukina EV, Dudareva MV, Kolesnikova NV, et al. Component allergy diagnostics as a tool for the management of patients with allergic diseases. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(S):12. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Чурюкина Элла Витальевна, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 344022, Ростов-на-Дону,
пер. Нахичеванский, д. 29;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6407-6117>;
eLibrary SPIN: 8220-1439; e-mail: echuryukina@mail.ru

Соавторы:

Дударева Мария Васильевна, д.б.н.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3920-1224>;
eLibrary SPIN: 5615-8920; e-mail: m.dudareva@rniiap.ru

Колесникова Наталья Владиславовна, д.б.н.,
профессор; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9773-3408>;
eLibrary SPIN: 9685-7584; e-mail: nvk24071954@mail.ru

Филиппов Евгений Федорович, д.м.н., доцент;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5817-0924>;
eLibrary SPIN: 5989-2521; e-mail: filippov-kuban@yandex.ru

Уханова Ольга Петровна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7247-0621>;
eLibrary SPIN: 8287-2891; e-mail: uhanova_1976@mail.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Ella V. Churyukina, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate
Professor; address: 29, Nakhichevansky lane, 344022
Rostov-on-Don, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6407-6117>;
eLibrary SPIN: 8220-1439; e-mail: echuryukina@mail.ru

Co-authors:

Maria V. Dudareva, Dr. Sci. (Biol.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3920-1224>;
eLibrary SPIN: 5615-8920 e-mail: m.dudareva@rniiap.ru

Natalia V. Kolesnikova, Dr. Sci. (Biol.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9773-3408>;
eLibrary SPIN: 9685-7584; e-mail: nvk24071954@mail.ru

Evgeny F. Filippov, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate
Professor; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5817-0924>;
eLibrary SPIN: 5989-2521; e-mail: filippov-kuban@yandex.ru

Olga P. Ukhanova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7247-0621>;
eLibrary SPIN: 8287-2891; e-mail: uhanova_1976@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1465>

Новые возможности терапии тяжёлого атопического дерматита

И.В. Демко^{1,2}, Е.А. Собко^{1,2}, А.Ю. Крапошина^{1,2}, Н.А. Шестакова^{1,2},
Н.В. Гордеева^{1,2}, К.Ф. Касымова¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация

² Красноярская краевая клиническая больница, Красноярск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Представлен случай успешного применения препарата дупилумаб у 21-летнего пациента с тяжёлым атопическим дерматитом, сопутствующей бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. Пациент наблюдался в аллергологическом отделении КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница» в течение 2 лет. Заболевание характеризовалось постоянными кожными симптомами, частыми обострениями, устойчивостью к стандартной терапии, в том числе системными глюкокортикоидами и иммуносупрессивными препаратами. Учитывая вышеперечисленные факторы, было принято решение о начале таргетной терапии дупилумабом, зарегистрированным в Российской Федерации для применения при атопическом дерматите, резистентном к стандартному протоколу лечения. На фоне введения препарата (13 процедур) достигнуто стойкое значимое снижение активности кожного синдрома (снижение индекса SCORAD с 72 до 9 баллов) и значительное улучшение качества жизни пациента.

Ключевые слова: атопический дерматит; биологическая терапия; дупилумаб; клинический случай

Для цитирования: Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Шестакова Н.А., Гордеева Н.В., Касымова К.Ф. Новые возможности терапии тяжёлого атопического дерматита // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 3. С. 113–119. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1465>

New opportunities of therapy of severe atopic dermatitis

I.V. Demko^{1,2}, E.A. Sobko^{1,2}, A.Yu. Kraposhina^{1,2}, N.A. Shestakova^{1,2},
N.V. Gordeeva^{1,2}, K.F. Kasymova¹

¹ Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

² Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

This paper presents a case of the successful use of dupilumab in a 21-year-old patient with severe atopic dermatitis, concomitant bronchial asthma, and allergic rhinitis. The patient was observed in the allergological department of the Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital for 2 years. The disease was characterized by constant skin symptoms, frequent exacerbations, resistance to standard therapy, including systemic glucocorticosteroids and immunosuppressors. Considering the above factors, targeted therapy was started with dupilumab, registered in the Russian Federation for use in atopic dermatitis resistant to standard therapy. Against the background of biological therapy (13 injections were carried out), a stable significant decrease in skin syndrome activity was achieved (SCORAD index decreased from 72 to 9 points), and the patient's quality of life significantly improved.

Keywords: atopic dermatitis; biological therapy; dupilumab; case report

For citation: Demko IV, Sobko EA, Kraposhina AYU, Shestakova NA, Gordeeva NV, Kasymova KF. New opportunities of therapy of severe atopic dermatitis. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(3):113–119. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1465>

Статья поступила 26.05.2021
Received: 26.05.2021

Принята к печати 08.09.2021
Accepted: 08.09.2021

Опубликована 15.09.2021
Published: 15.09.2021

Актуальность

Атопический дерматит остаётся сложной проблемой в аллергологии. Распространённость заболевания среди детского населения составляет до 20%,

среди взрослого — от 2 до 8% [1]. За последние 16 лет заболеваемость атопическим дерматитом выросла в 2,1 раза. Тяжёлое течение атопического дерматита не является летальным, однако серьёзно

влияет на качество жизни пациентов [2]. Несмотря на разработанные подходы к терапии заболевания, при лечении тяжелого атопического дерматита долгосрочного эффекта достигнуть не удаётся.

В последние годы в лечении аллергических заболеваний особое внимание уделяется генно-инженерным биологическим препаратам, представленным группой моноклональных антител, блокирующих ключевые цитокины воспаления и их рецепторы [3–5]. За счёт селективного действия биологические препараты лишены побочных эффектов (нарушение углеводного, минерального обмена; атрофические изменения кожи; угнетение кроветворения; вторичные иммунодефицитные состояния и др.), свойственных традиционным в лечении аллергопатологий лекарственным средствам, глюкокортикоидам и иммуносупрессивным препаратам.

На сегодняшний день среди всего спектра генно-инженерных препаратов для лечения атопического дерматита в Российской Федерации зарегистрирован один препарат — дупилумаб. Препарат одобрен в качестве первой линии терапии атопического дерматита средней и тяжёлой степени при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными средствами у пациентов с 6 лет. Механизм действия дупилумаба обусловлен блокированием передачи сигналов интерлейкинов (ИЛ) 4 и 13 путём специфического связывания с IL-4R α -субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13. Известно, что ИЛ-4 и ИЛ-13 являются ключевыми цитокинами T2-зависимого типа воспаления, характерного для атопических заболеваний. Эффективность дупилумаба в лечении пациентов с атопическим дерматитом подтверждена результатами многоцентровых клинических исследований [6–8].

Описание клинического случая

Пациент в возрасте 20 лет обратился в отделение аллергологии КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница» с жалобами на генерализованные высыпания, сопровождаемые зудом и нарушающие сон; периодическую заложенность носа, приступы чихания и ринорею при контакте с животными (кошка, собака), а также весной в период цветения деревьев. Ранее отмечал приступы затруднённого дыхания.

По данным анамнеза и медицинской документации детского возраста пациента установлено, что первые признаки атопического дерматита появились в возрасте до 1 года жизни, периодами носили распространённый характер. С 3-летнего возраста симптомы приобрели слабовыраженный характер (высыпания локализовались преимущественно в локтевых сгибах), усиливались при употреблении большого количества citrusовых или сладких блюд.

С 3 лет появились симптомы ринита, конъюнктивита, приступы удушья при контакте с животными (кошка, собака, кролик). В этот же возрастной период установлен диагноз бронхиальной астмы. Приступы удушья были редкими; базисную терапию пациент не получал, пользовался сальбутамолом по потребности. С 4 лет в периоды с мая по июнь ежегодно стали беспокоить симптомы поллиноза в виде ринита и конъюнктивита. Наблюдался у аллерголога-педиатра: выявлена сенсibilизация к пыльцевым (берёза, полынь) и эпидермальным (кошка, собака, кролик) аллергенам. Отмечались перекрёстные реакции при употреблении гороха, миндаля в виде зуда и першения в горле; непереносимость лекарственных препаратов (цефотаксим и пенициллин вызвали зудящие высыпания на коже). Наследственного анамнеза атопии у пациента не выявлено, паразитарной инвазии не обнаружено. Получал лечение антигистаминными препаратами, кромонами; применял короткодействующие бета-агонисты по потребности. В возрасте 7 лет проведено два курса лечения противоаллергическим препаратом Рузам с положительным эффектом: проявления атопического дерматита и поллиноза в весенний период стали минимальными; приступы удушья прекратились; потребности в бронхолитиках короткого действия не возникало. Была установлена стадия стойкой ремиссии бронхиальной астмы. В подростковом возрасте в холодное время года вновь стали беспокоить выраженные кожные проявления с локализацией в области кистей, локтевых и подколенных сгибов. Применял эмоллиенты, топические стероиды с умеренным положительным эффектом.

С 18-летнего возраста течение атопического дерматита стало более тяжёлым, приобрело распространённый характер: кроме кистей, локтевых и подколенных сгибов высыпания распространились на лицо, ушные раковины, шею, волосистую часть головы, туловище, ягодицы, бёдра, тыльную поверхность стоп. В октябре 2018 и ноябре 2019 г. в связи с обострением заболевания получал стационарное лечение в кожно-венерологическом диспансере: проведено лечение системными и топическими глюкокортикоидами, антигистаминными препаратами, эмоллиентами с неполным кратковременным положительным эффектом. В декабре 2019 г. с очередным обострением госпитализирован в отделение аллергологии Красноярской краевой клинической больницы.

Результаты физикального, лабораторного, инструментального и аллергологического исследования

При поступлении: эритематозно-сквамозные высыпания на спине, животе, груди, плечах, предплечьях, ягодицах, бёдрах; кожа на этих участках

утолщена, местами усилен кожный рисунок; на веках, в области лба, щеках наблюдаются лёгкая гиперпигментация, гиперемия, шелушение. В области тыльной поверхности стоп — усиление кожного рисунка, лёгкая гиперемия, корочки от расчёсов. Индекс атопического дерматита SCORAD (SCORing of Atopic Dermatitis) составил 72 балла, что соответствует тяжёлому течению атопического дерматита.

Периферические лимфоузлы не увеличены. Носовое дыхание затруднено. При аускультации дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 16 в 1 мин; уровень насыщения крови кислородом (SaO_2) 98%. Тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений 79 ударов в 1 мин. Артериальное давление 105/75 мм рт.ст.

Живот мягкий, безболезненный при пальпации.

При лабораторном обследовании обращали на себя внимание эозинофилия периферической крови (12,9%; 780 кл./мкл), повышенный уровень общего IgE (482 МЕ/мл).

Рентгенологическое исследование придаточных пазух носа: патологии не выявлено; исследование органов грудной клетки: в лёгких без затемнений, лёгочный рисунок и корни структурны, тень средостения обычно расположена, контур диафрагмы чёткий, ровный, синусы свободны.

Спирограмма. Исходные показатели: форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ) 93,5%, объём форсированного выдоха за первую секунду выдоха (ОФВ_1) 88,8%, $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ 80,8%. Через 20 мин после применения сальбутамола в дозе 400 мкг: ФЖЕЛ 93,6%, ОФВ_1 90,1%, $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ 81,9%. Заключение: показатели функции вентилизации лёгких в норме. Бронходилатационная проба отрицательная, прирост ОФВ_1 после 400 мкг сальбутамола 1,5%.

Аллергологическое обследование. Методом ImmunoCAP подтверждена сенсibilизация к аллергенам берёзы, пыльцы смеси трав, шерсти кошки и собаки, фундуку.

Лечение

В отделении проведён курс терапии топическими и системными глюкокортикоидами (преднизолон в дозе 60 мг/сут внутривенно), антигистаминными препаратами (лоратадин 10 мг/сут), эмоллиентами. В связи со слабым ответом на терапию подключены ингибиторы кальциневрина (такролимус) и иммуносупрессивные препараты (циклоsporин по 200 мг/сут) с положительным, но неполным эффектом. Индекс SCORAD на момент выписки составил 15,3 балла. На амбулаторном этапе рекомендована местная терапия мометазона фуруратом, такролимусом, циклоспорин в дозе 100 мг 2 раза в день (суточная доза 200 мг) с осмотром аллергологом 1 раз/мес с целью оценки эффективности лечения и при необходимости его коррекции. Через 1 мес по-

сле выписки из стационара доза циклоспорина была снижена до 150 мг/сут, через 2 мес — до 100 мг/сут.

Несмотря на проводимое комплексное лечение, достигнуть стойкого улучшения не удалось, атопический дерматит непрерывно рецидивировал. В сентябре 2020 г. пациент вновь поступил в отделение аллергологии с тяжёлыми проявлениями дерматита (индекс SCORAD 64 балла), изнуряющим зудом и расстройством сна. С учётом тяжёлого течения заболевания, частых обострений (4 обострения за 2020-й год), отсутствия стойкого эффекта от стандартной терапии и иммуносупрессивных препаратов, частого применения системных глюкокортикоидов, сопутствующего аллергического ринита и бронхиальной астмы (в стадии ремиссии) было принято решение о введении генно-инженерного препарата дупилумаб. Согласно инструкции к препарату, начальная доза составила 600 мг (2 инъекции по 300 мг) подкожно, далее — по 300 мг каждые 2 нед. Побочные эффекты на введение препарата отсутствовали.

Исход и результаты последующего наблюдения

На фоне 13 проведённых инъекций дупилумаба отмечена чёткая положительная динамика в виде значительного регресса высыпаний, уменьшения зуда, нормализации ночного сна. Индекс SCORAD к 13-му введению составил 9 баллов (рис. 1).

За весь период наблюдения обострений аллергического ринита не было, пациент отмечал свободное носовое дыхание, приступы удушья не беспокоили. Лечение признано эффективным, введение препарата рекомендовано продолжить.

Из биомаркеров Т2-воспаления в процессе лечения исследовали концентрации эозинофилов периферической крови (перед каждым введением препарата) и общего IgE (до применения и после 8-го введения дупилумаба по техническим причинам). Уровень эозинофилов на фоне введения препарата дупилумаба повысился и достиг максимальных значений к 4-му введению, затем стал снижаться и к 13-й процедуре составил 71% от исходного значения, но не достиг нормальных показателей (рис. 2). Уровень концентрации общего IgE исходно составлял 482 МЕ/мл, после 8-го введения дупилумаба отмечено его снижение до 458 МЕ/мл.

Обсуждение

Классически атопический марш дебютирует с проявлений атопического дерматита с последующим присоединением симптомов пищевой аллергии, аллергического ринита и бронхиальной астмы в финале. Развитие заболеваний обусловлено длительно персистирующим Т2-опосредованным типом иммунного ответа, лабораторными проявлениями которого являются эозинофилия периферической крови, повышение уровня общего им-

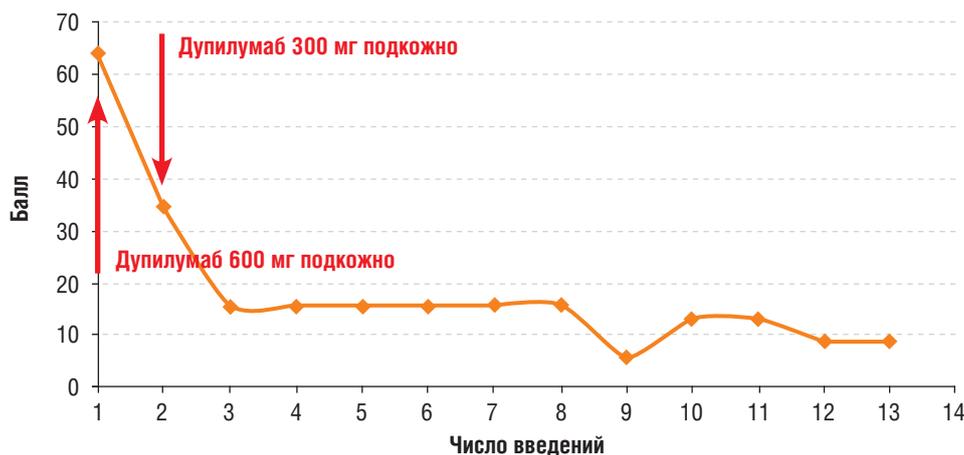


Рис. 1. Активность заболевания (SCORAD) на фоне применения препарата дупилумаб.

Fig. 1. Disease activity (SCORAD) against background of dupilumab use

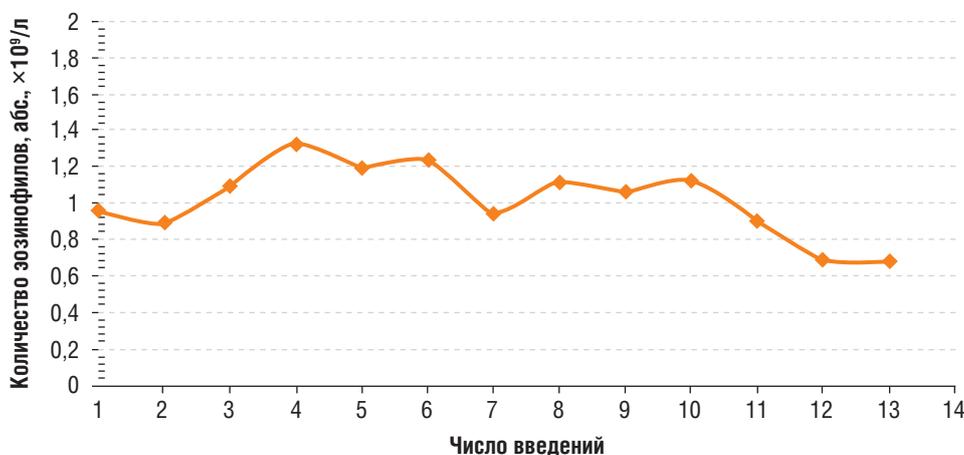


Рис. 2. Количество эозинофилов в периферической крови на фоне применения препарата дупилумаб.

Fig. 2. Number of eosinophils in peripheral blood against background of dupilumab preparation application

муноглобулина E (IgE) [9]. К настоящему времени накоплены также данные о синхронном развитии кожного и бронхообструктивного синдрома у ряда пациентов [10].

В представленном клиническом случае у пациента имеют место классические признаки Т2-дисфункции, стартовавшей с поражения кожи и раннего появления аллергического ринита и бронхиальной астмы. Несмотря на оптимальную терапию ассоциированных аллергических заболеваний, соблюдение пациентом рекомендаций по гипоаллергенному быту и диете, достигнуть устойчивого контроля над симптомами не удалось. Частые рецидивы атопического дерматита, начиная с подросткового возраста, с генерализацией кожного процесса, сопровождаемые выраженными расстройствами сна и снижением физической активности, требовали длительного применения не только топических, но и системных глюкокортикоидов, иммуносупрессивных препаратов. Учитывая коморбидность патологии, риски обострения бронхиальной астмы

при тяжёлом течении атопического дерматита увеличиваются. В связи с появившейся возможностью применения при среднетяжёлом и тяжёлом атопическом дерматите у пациентов старше 6 лет нового генно-инженерного препарата дупилумаб было решено использовать препарат у нашего пациента, имеющего и другие Т2-зависимые аллергические заболевания (аллергический ринит, атопическая бронхиальная астма) [6, 11, 12]. Уже после первых инъекций дупилумаба у пациента отмечен значительный положительный клинический эффект, не выявлено каких-либо нежелательных реакций, что свидетельствует о высоком профиле эффективности и безопасности препарата.

Из маркеров Т2-воспаления в работе проанализированы число эозинофилов периферической крови и концентрация общего IgE. В представленном клиническом случае уровень эозинофилов периферической крови в процессе терапии дупилумабом повышался и достиг максимума на 8-й нед. терапии, затем отмечалось его снижение, что согласуется

с данными плацебоконтролируемых клинических исследований, которые также показали транзиторное повышение уровня эозинофилов в крови, несмотря на положительный клинический эффект терапии дупилумабом у больных атопическим дерматитом. При исследовании дупилумаба у пациентов с бронхиальной астмой показано, что снижение выраженности эозинофильного воспаления в лёгких происходит независимо от уровня (нормального или повышенного) эозинофилов в крови и также сопровождается положительным клиническим эффектом [3, 12]. Временное нарастание эозинофилии крови может быть связано с тем, что дупилумаб блокирует миграцию эозинофилов в ткань, подавляя опосредованное ИЛ-4 и ИЛ-13 производство эотаксинов и молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1), но не влияет на производство и выход эозинофилов из костного мозга [13].

Сравнение уровня общего IgE исходно и через 16 нед. терапии у наблюдаемого пациента позволяет говорить о тенденции к снижению показателя, однако необходим дальнейший его мониторинг, т.к. ранее было показано, что снижение общего IgE, в отличие от других биомаркеров Т2-воспаления, таких как периостин, провоспалительные цитокины и хемокины (например эотаксин, тимусом и активацией регулируемый хемокин (thymus- and activation-regulated chemokine — TARC)), происходит медленнее, но к 52-й нед. терапии уменьшается более чем на 70%, что связано с нарушением пролиферации В-клеток и секреции ими IgE при нарушении связывания ИЛ-4, вызываемом дупилумабом [11, 14].

Таким образом, появление на рынке генно-инженерных биологических препаратов для лечения атопического дерматита позволяет расширить возможности лечения среднетяжёлых и тяжёлых форм заболевания у пациентов с отсутствием эффекта от стандартной терапии, повысить качество их жизни, уменьшить риск развития побочных эффектов, свойственных системной терапии глюкокортикоидами и иммуносупрессивными препаратами [15, 16].

Заключение

Представленный клинический случай интересен с точки зрения оценки эффективности терапии атопического дерматита, сочетающегося с другими аллергическими заболеваниями. Учитывая личный опыт и опыт коллег, следует рассматривать пациентов с тяжёлым течением атопического дерматита и слабым ответом на стандартную терапию в качестве кандидатов на терапию таргетными препаратами.

По мере накопления опыта использования препарата дупилумаб представляется возможным оценить его эффекты в лечении атопического дерматита, а также при других аллергических заболеваниях, протекающих по Т2-типу иммунного ответа.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке и публикации статьи.

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

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

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

Вклад авторов. И.В. Демко — редактирование статьи; Е.А. Собко — ведение пациента, редактирование статьи; А.Ю. Крапошина, Н.А. Шестакова — подготовка и написание текста статьи; Н.В. Гордеева — написание текста статьи; К.Ф. Касимова — сбор и анализ литературных источников. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. I.V. Demko — editing the article; E.A. Sobko — patient management, editing the article; A.Yu. Kraposhina, N.A. Shestakova — preparation and writing the text of the article; N.V. Gordeeva — writing the text of the article; K.F. Kasymova — collection and analysis of literary sources. 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.

Информированное согласие на публикацию. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Consent for publication. Written consent for publication of relevant medical information within the manuscript was obtained from the patient.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018. Vol. 32, N 5. P. 657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
2. Козьева В.В. Распространенность бронхиальной астмы и атопического дерматита у детей // *Аллея науки*. 2017. Т. 3, № 9. С. 469–472.
3. Дынева М.Е., Аминова Г.Э., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Дупилумаб: новые возможности в терапии бронхиальной астмы и полипозного риносинусита // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18, № 1. С. 18–31. doi: 10.36691/RJA1408

4. Смолкин Ю.С., Балаболкин И.И., Горланов И.А., и др. Согласительный документ АДАИР: атопический дерматит у детей — обновление 2019 (краткая версия). Часть 1 // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020. Т. 60, № 1. С. 4–25. doi: 10.24411/2500-1175-2020-10001
 5. Snast I., Reer O., Hodak E., et al. Are biologics efficacious in atopic dermatitis? A systematic review and meta-analysis // *Am J Clin Dermatol*. 2018. Vol. 19, N 2. P. 145–165. doi: 10.1007/s40257-017-0324-7
 6. Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E., et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis // *N Engl J Med*. 2016. Vol. 375, N 24. P. 2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020
 7. Blauvelt A., de Bruin-Weller M., Gooderham M., et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet*. 2017. Vol. 389, N 10086. P. 2287–2303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1
 8. Thaçi D., Simpson E., Deleuran M., et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2) // *J Dermatol Sci*. 2019. Vol. 94, N 2. P. 266–275. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.02.002
 9. Lowe A.J., Leung D.Y., Tang M.L., et al. The skin as a target for prevention of the atopic march // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018. Vol. 120, N 2. P. 145–151. doi: 10.1016/j.anai.2017.11.023
 10. Williams H., Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2006. Vol. 118, N 1. P. 209–213. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.043
 11. Смолкин Ю.С., Масальский С.С., Смолкина О.Ю. Вопросы применения биологической терапии при атопическом дерматите: акцент на дупилумаб // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020. Т. 61, № 2. С. 27–40. doi: 10.24411/2500-1175-2020-10005
 12. Zayed Y., Kheiri B., Banifadel M., et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *J Asthma*. 2019. Vol. 56, N 10. P. 1110–1119. doi: 10.1080/02770903.2018.1520865
 13. Tozawa H., Kanki Y., Suehiro J., et al. Genome-wide approaches reveal functional interleukin-4-inducible STAT6 binding to the vascular cell adhesion molecule 1 promoter // *Mol Cell Biol*. 2011. Vol. 31, N 11. P. 2196–2209. doi: 10.1128/MCB.01430-10
 14. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Трофимов В.И., и др. Рецепторы к интерлейкину-4 и -13: строение, функция и генетический полиморфизм // Пульмонология. 2010. № 3. С. 113–119.
 15. Fleming P., Drucker A.M. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J Am Acad Dermatol*. 2018. Vol. 78, N 1. P. 62–69. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.052
 16. Балаболкин И.И., Терлецкая Р.Н., Модестов А.А. Аллергическая заболеваемость детей в современных экологических условиях // Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 1. С. 63–67.
- REFERENCES
1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
 2. Kozyeva VV. Prevalence of bronchial asthma and atopic dermatitis in children. *Allea nauki*. 2017;3(9):469–472. (In Russ).
 3. Dyneva ME, Aminova GE, Kurbacheva OM, et al. Dupilumab: new opportunities for the treatment of asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(1):18–31. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1408
 4. Smolkin YS, Balabolkin II, Gorlanov IA, et al. Consensus document APAIR: atopic dermatitis in children — update 2019 (short version). Part 1. *Allergol Immunol Pediatr*. 2020;60(1):4–25. doi: 10.24411/2500-1175-2020-10001
 5. Snast I, Reer O, Hodak E, et al. Are biologics efficacious in atopic dermatitis? A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(2):145–165. doi: 10.1007/s40257-017-0324-7
 6. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020
 7. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2287–2303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1
 8. Thaçi D, Simpson E, Deleuran M, et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2). *J Dermatol Sci*. 2019;94(2):266–275. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.02.002
 9. Lowe AJ, Leung DY, Tang ML, et al. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):145–151. doi: 10.1016/j.anai.2017.11.023
 10. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):209–213. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.043
 11. Smolkin YS, Masalsky SS, Smolkina OY. The application of the biological treatment in atopic dermatitis: focus on dupilumab. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020;61(2):27–40. (In Russ). doi: 10.24411/2500-1175-2020-10005
 12. Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Asthma*. 2019;56(10):1110–1119. doi: 10.1080/02770903.2018.1520865
 13. Tozawa H, Kanki Y, Suehiro J, et al. Genome-wide approaches reveal functional interleukin-4-inducible STAT6 binding to the vascular cell adhesion molecule 1 promoter. *Mol Cell Biol* 2011;31(11):2196–2209. doi: 10.1128/MCB.01430-10
 14. Mineev VN, Sorokina LN, Trofimov VI, et al. Interleukin-4 and interleukin-13 receptors: structure, function and genetic polymorphism. *Pulmonology*. 2010;(3):113–119. (In Russ).
 15. Fleming P, Drucker AM. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):62–69. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.052
 16. Balabolkin II, Terletskaia RN, Modestov AA. Allergic morbidity of children in modern environmental conditions. *Siberian Medical Review*. 2015;91(1):63–67. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Крапошина Ангелина Юрьевна, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 660022, Красноярск,
ул. Партизана Железняка, д. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>;
eLibrary SPIN: 8829-9240;
e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Соавторы:

Демко Ирина Владимировна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>;
eLibrary SPIN: 6520-3233; e-mail: demko64@mail.ru

Собко Елена Альбертовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>;
eLibrary SPIN: 9132-6756; e-mail: sobko29@mail.ru

Шестакова Наталья Алексеевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2252-7423>;
eLibrary SPIN: 4579-4502; e-mail: barsk@rambler.ru

Гордеева Наталья Владимировна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>;
eLibrary SPIN: 7914-7630; e-mail: natagorday@yandex.ru

Касымова Карина Фарман кызы;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8448-6113>;
eLibrary SPIN: 4691-2399; e-mail: ayaneshiroi@gmail.com

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Angelina Yu. Kraposhina, MD, Cand. Sci. (Med.),
Associate Professor; address: 1, Partizan Zheleznnyak str.,
660022, Krasnoyarsk, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>;
eLibrary SPIN: 8829-9240;
e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Co-authors:

Irina V. Demko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>;
eLibrary SPIN: 6520-3233; e-mail: demko64@mail.ru

Elena A. Sobko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>;
eLibrary SPIN: 9132-6756; e-mail: sobko29@mail.ru

Natalia A. Shestakova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2252-7423>;
eLibrary SPIN: 4579-4502; e-mail: barsk@rambler.ru

Natalia V. Gordeeva, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate
Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>;
eLibrary SPIN: 7914-7630; e-mail: natagorday@yandex.ru

Karina F. Kasymova, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8448-6113>;
eLibrary SPIN: 4691-2399; e-mail: ayaneshiroi@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1455>

Первичный иммунодефицит у ребёнка с гетеротаксией

Т.Б. Павлова^{1,2}, В.М. Шинкарёва²

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Иркутск, Российская Федерация

² Иркутская государственная областная детская клиническая больница, Иркутск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Гетеротаксия — это сложный синдромокомплекс, при котором расположение основных внутренних органов отличается от их нормального и полного зеркального отображения. Синдром Ивемарка — сочетание агенезии селезёнки с врождённым пороком сердца и аномалиями расположения органов брюшной полости. Точная причина неизвестна. В большинстве — спорадические случаи. Обсуждаются генетические и инфекционно-токсические факторы, повреждающие дифференцировку тканей эмбриона в промежуток между 31-м и 36-м днями эмбриогенеза. Представлено клиническое наблюдение больного с синдромом Ивемарка, иллюстрирующее трудности диагностики врождённых пороков развития. Особенность данного клинического случая определялась сочетанием синдрома с первичным иммунодефицитом и сосудистой мальформацией лёгких. Синдром Ивемарка относится к редким заболеваниям, поэтому осведомлённость врачей первичного звена в отношении этой патологии низкая. Ранняя диагностика первичного иммунодефицита до того, как у ребёнка возникнет вероятность инфекции, чрезвычайно важна. Продемонстрирован пример медикаментозной коррекции иммунодефицита, цель которой — предотвращение тяжёлых септических осложнений, продление жизни пациента.

Данный клинический случай публикуется в «Российском аллергологическом журнале» для ознакомления читательской аудитории с крайне редким заболеванием, с которым, по всей вероятности, читатели журнала могут быть не знакомы или знакомы недостаточно. Однако синдром Ивемарка в сочетании с первичным иммунодефицитным состоянием, некоторые свидетельства которого приведены в статье, может встретиться в практической работе врача аллерголога-иммунолога.

Ключевые слова: синдром Ивемарка; гетеротаксия; врождённый порок сердца; первичный иммунодефицит; дети; клинический случай

Для цитирования: Павлова Т.Б., Шинкарёва В.М. Первичный иммунодефицит у ребёнка с гетеротаксией // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 3. С. 120–125. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1455>

Primary immunodeficiency in a child with heterotaxy

T.B. Pavlova^{1,2}, V.M. Shinkareva²

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russian Federation

² Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation

ABSTRACT

Heterotaxy is a complicated symptom complex in which the location of the main internal organs differs from their normal and complete mirror reflection. Ivemark syndrome is a combination of spleen agenesis with congenital heart disease and abnormalities in the location of the abdominal organs. The exact reason is unknown, with mostly sporadic cases. This paper discusses the genetic, infectious, and toxic factors that damage the differentiation of embryonic tissues between days 31 and 36 of embryogenesis.

The article presents a clinical observation of a patient with Ivemark syndrome, illustrating the difficulties of diagnosing congenital malformations. The peculiarity of this clinical case was determined by the combination of the syndrome with primary immunodeficiency and vascular malformation. Ivemark syndrome is a rare disease; therefore, the awareness of primary care physicians in relation to this pathology is low. Early diagnosis of primary immunodeficiency before a child is at risk of infection is extremely important. A sample case of pharmacological correction, which prolonged the patient's life, was presented. This clinical case is published in the *Russian Journal of Allergy* to acquaint the readership with an extremely rare disease, with which, in all likelihood, the readers of the journal may not be familiar or not familiar enough. However, Ivemark syndrome in combination with a primary immunodeficiency, some evidence of which is given in the article, can be encountered in the practical work of an allergist-immunologist.

Keywords: heterotaxy; congenital heart disease; primary immunodeficiency; children; Ivemark syndrome

For citation: Pavlova TB, Shinkareva VM. Primary immunodeficiency in a child with heterotaxy. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(3):120–125. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1455>

Статья поступила 12.05.2021
Received: 12.05.2021

Принята к печати 13.07.2021
Accepted: 13.07.2021

Опубликована 10.09.2021
Published: 10.09.2021

Введение

Гетеротаксия — это сложный синдромокомплекс, при котором расположение основных внутренних органов отличается от их нормального и полного зеркального отображения. Гетеротаксические синдромы являются редкой врождённой патологией и составляют совокупность сердечных, сосудистых и висцеральных аномалий [1, 2].

Достоверных данных о причинах развития данного заболевания нет. В большинстве это спорадические случаи. Обсуждаются генетические и инфекционно-токсические факторы, повреждающие дифференцировку тканей эмбриона в промежутке между 31-м и 36-м днями эмбриогенеза [3, 4]. На молекулярном уровне существуют теории, связывающие развитие гетеротаксии с аномалиями цилиарных белков [5, 6].

На сегодняшний день принято выделять два подтипа гетеротаксии — левопредсердный и правопредсердный изомеризм. Спектр врождённых пороков сердечно-сосудистой системы и абдоминальных органов, входящих в состав этих синдромов, очень широк. Первая публикация, описывающая правопредсердный изомеризм, датируется 1955 г. и принадлежит шведскому педиатру и патологоанатому Бьорну Ивемарку (Bjorn Isaac Isaacson Ivemark) [1]. Впоследствии этот синдром получил его имя — синдром Ивемарка. При правом типе изомерии отмечаются развитие по правому типу и патологическая латерализация торакоабдоминальных органов. Для синдрома Ивемарка характерны тяжёлые врождённые пороки сердца, патологическая закладка магистральных сосудов и сосудов микрососудистого русла [7, 8]. К числу основных экстракардиальных проявлений относятся пороки развития лёгких, агенезия (аплазия) поджелудочной железы, полная общая брыжейка с мальротацией кишечника, аномалии строения, позиции печени, желудка и многое другое. Одним из основных диагностических критериев для постановки правого изомеризма является аспления (или выраженная гипоспления) [9, 10].

В целом частота гетеротаксии составляет 1 на 5000–7000 новорождённых. Встречаемость синдрома Ивемарка — 1 на 10 000–40 000 живорождённых детей и 1% от всех врождённых пороков сердца [11, 12].

Приводим собственное клиническое наблюдение. Необычность данного случая — в сочетании

гетеротаксии с первичным иммунодефицитом и сосудистой мальформацией.

Описание случая

О пациенте. Девочка, 2 года 4 мес. Направлена 18.05.2020 к аллергологу-иммунологу с диагнозом «Синдром Ивемарка. Правосформированное праворасположенное сердце. Гипоспления. Среднее расположение печени и желчного пузыря. Зеркальное расположение лёгких. Осложнения: хроническая сердечная недостаточность II функционального класса, полицитемия. Сопутствующий: оперированный врождённый порок сердца — мембранозный дефект межжелудочковой перегородки. Открытый артериальный проток. Лёгочная гипертензия I степени. Кольпоцефалия. Двусторонняя сенсоневральная тугоухость IV степени».

Основные жалобы — одышка, частое дыхание после умеренной физической и эмоциональной нагрузки, постоянный цианоз кожных покровов и слизистых в покое, стойкое снижение сатурации до 90–93%, резистентное к кислородотерапии. Частые респираторные инфекции с затяжным кашлевым синдромом, длительной, до 2–3 месяцев, ринореей смешанного характера.

Родителей беспокоили также неусидчивость девочки, задержка речевого развития, нарушение слуха, изменения в анализах крови (полицитемия), геморрагический синдром (экхимозы, петехии) на приём аспирина.

Анамнез жизни. Ребёнок от третьей физиологической беременности: 1-я (2001) — мальчик, умер в возрасте 2 мес (двусторонняя пневмония, муковисцидоз?), 2-я (2008) — девочка (пороки развития пальцев кистей и стоп), соматически здорова. Мать во время беременности наблюдалась регулярно, патологии не выявлено. Роды оперативным путём в 40 нед., масса тела 3820 г, длина 57 см; грудное вскармливание до 14 дней, далее — специализированная смесь. Привита БЦЖ в 1 год, далее — вакцинация по индивидуальному графику, реакции адекватные. Психомоторное развитие: сидит с 8 мес, ходит с 14 мес, первые слоги начала произносить в 9–10 мес, слышала музыку, в дальнейшем — потеря способности к разговорной речи в связи с тугоухостью. Наследственность не отягощена. Родители здоровы.

Анамнез заболевания. Больна с рождения. В клинике на 2-е сутки выявлен систолический шум,

на 3-и сутки жизни — ухудшение состояния (одышка, усиление систолического шума, смещение границ сердца вправо). Переведена в отделение интенсивной терапии Областного перинатального центра; 20 суток находилась на искусственной вентиляции лёгких. По результатам эхокардиографии выявлены врождённый порок сердца — мембранозный дефект межжелудочковой перегородки больших размеров, открытый артериальный проток с признаками гиперволемии малого круга кровообращения. Начальная дилатация всех камер. Умеренный стеноз клапана лёгочной артерии. По результатам мультиспиральной компьютерной томограммы органов грудной клетки — признаки декстрокардии, гиперволемиа в малом круге кровообращения, интерстициальный отёк лёгких с явлениями альвеолярного отёка; по результатам исследования головного мозга — гипоксически-ишемическое поражение ткани мозга. Врождённый порок развития головного мозга — кольцецефалия.

После стабилизации состояния в возрасте 35 дней успешно выполнено оперативное лечение — пластика мембранозного дефекта межжелудочковой перегородки, клипирование открытого артериального протока. В послеоперационном периоде — клиническая картина сепсиса: лихорадка, полиорганная недостаточность. В 2 месяца жизни переведена в Городскую детскую больницу на второй этап выхаживания. Проводилась симптоматическая терапия хронической сердечной недостаточности, высокой лёгочной гипертензии, дыхательной недостаточности, гипоксически-ишемической энцефалопатии. Антибактериальная терапия госпитальной полисегментарной пневмонии карбопенемами. Коррекция анемии сочетанного генеза средней степени тяжести, вторичной коагулопатии, связанной с дефицитом белково-синтетической функции печени.

В дальнейшем наблюдалась педиатром и кардиологом по месту жительства, в терапии получала силденафил в суточной дозе 37,5 мг. Дважды консультирована генетиком.

В 2 года 2 мес обследована в ФГБУ «НМИЦ имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск). Проведены ангиография, прямая тензиометрия малого круга кровообращения. Давление в правом желудочке — 20 мм рт.ст., при системном кровотоке — 105/66 мм рт.ст. Выдано заключение консилиума: «Учитывая нормальное давление в правом желудочке сердца, специфическая терапия лёгочной артериальной гипертензии не показана».

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Данные объективного осмотра. При обращении состояние девочки среднетяжёлое. Тяжесть обусловлена гипоксемией, дыхательная недостаточ-

ность I степени. Масса тела 14,5 кг, рост 95 см. Кожа бледная, цианоз слизистых оболочек, носогубного треугольника, акроцианоз, в области щёк множественные пятна диаметром до 1–2 мм (сосудистые звёздочки). Незначительная деформация ногтевых пластин дистальных фаланг по типу часовых стёкол. Частота дыхания до 40 в минуту. В лёгких дыхание равномерно ослаблено, хрипов нет. Декстрокардия, тоны выслушиваются преимущественно справа от грудины, систолический шум над областью сердца. Частота сердечных сокращений 108 в минуту, пульс на артериях рук и ног удовлетворительных свойств, симметричный. Артериальное давление на руках 100/60 мм рт.ст.; насыщение (сатурация) крови кислородом (SpO₂) 91% сидя, 89–90% — лёжа. Живот безболезненный, мягкий; печень пальпируется по срединной линии на 1 см ниже края рёберной дуги; селезёнка не пальпируется. Реакция на осмотр негативная.

Лабораторно-инструментальное обследование. В общем анализе крови стойкая вторичная полицитемия: повышение уровня гемоглобина до 164 г/л, гематокрита до 42,8%, содержания эритроцитов до 5,52 тыс. клеток.

По результатам двукратного иммунологического обследования (таблица) выявлено значительное снижение количества Т-лимфоцитов — зрелых (CD3⁺), Т-супрессоров (CD8⁺), Т-хелперов (CD4⁺). При анализе амбулаторной карты установлено, что в 8 месяцев ребёнку уже проводилось данное обследование, показатели Т-клеточного звена были также снижены, но интерпретированы по месту жительства как транзиторная дисфункция иммунной системы. Анализ эксцизионных колец перестройки генов Т-клеточных рецепторов выявил значительное снижение числа наивных Т-лимфоцитов: TREC — 152 копии на 100 000 лейкоцитов (при норме 1200–11 000 копий) и 6,2 копии на 1 мкл крови (при норме 76–1162 копий). Вирусы Эпштейна–Барр, иммунодефицита человека, цитомегаловирус методом полимеразной цепной реакции в сыворотке крови не обнаружены.

На пульмонографии с болюсным контрастированием сохраняются признаки гипертензии в малом круге кровообращения на фоне застойных изменений — расширение лёгочных вен, выраженное расширение правого желудочка. Гипоспления. Гепатомегалия. При проведении эхокардиографии градиент на лёгочной артерии в пределах 7 мм рт.ст., на аортальном клапане — до 8 мм рт.ст.

На основании анамнеза, клинической картины, данных иммунологического обследования установлен предварительный диагноз: «Первичный иммунодефицит неуточнённый». На телемедицинской консультации врачами аллергологами-иммунологами ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва)

Таблица. Иммунограммы пациентки

Table. Results of immunological examination of the patient

Показатели	Результат		
	02.09.2018	18.05.2020	20.06.2020
HLA DR ⁺ CD3 ⁺ , %	0,9	0,9	0,8
HLA DR ⁺ CD3 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,009	0,009	0,009
HLA DR ⁺ CD ⁻ , %	44	46	38,5
HLA DR ⁺ CD ⁻ , ×10 ⁹ /л	0,465	0,496	0,468
CD19 ⁺ , %	44,1	42,8	36,7
CD19 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,465	0,462	0,447
Иммунорегуляторный индекс	2,65	2,73	2,29
CD56 ⁺ CD16 ⁺ , %	17,3	16,5	26,1
CD56 ⁺ CD16 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,119	0,117	0,318
CD3 ⁺ , % (норма 58,2–66,6)	33,1	32,6	32,6
CD3 ⁺ , ×10 ⁹ /л (норма 1,7×3,0)	0,365	0,351	0,397
CD8 ⁺ , % (норма 18,1–24,7)	7,9	8,6	9,4
CD8 ⁺ , ×10 ⁹ /л (норма 0,6–1,1)	0,091	0,093	0,114
CD4 ⁺ , % (норма 33,8–42,8)	22,1	23,5	21,5
CD4 ⁺ , ×10 ⁹ /л (норма 1–1,9)	0,251	0,254	0,261
IgG, мг/дл	865	878	919,1
IgA, мг/дл	87,0	92,9	113,4
IgM, мг/дл	77,1	79,6	72,7
Фагоцитарная активность, %	43	48	67
Фагоцитарное число	2,23	2,33	2,63

Примечание. Жирным шрифтом выделены значительно сниженные по сравнению с нормой концентрации Т-лимфоцитов.

Note. The concentrations of T-lymphocytes significantly reduced in comparison with the norm are highlighted in bold

данный диагноз подтверждён, ребёнок приглашён на обследование.

В 2 года 7 месяцев ребёнку проведена биопсия лёгких. Получено микроскопическое описание: фрагмент ткани лёгкого в состоянии дистелектаза. Определяются рассеянные эктазированные мелкие кровеносные (при иммуногистохимическом исследовании в эндотелии экспрессия CD34, Factor VIII, CD31) сосуды артериального и венозного типа с тонкой мышечной стенкой. Фиброз не выражен. Эластические мембраны не определяются. Мелкоочаговая лимфоцитарная инфильтрация. Элементов с атипичной или специфической морфологией не выявлено. Гистологические изменения могут соответствовать сосудистой (в том числе артериовенозной) мальформации.

Клинический диагноз. Первичный иммунодефицит, комбинированный, неуточнённый, с синдромальными чертами. Синдром Ивемарка. Правосформированное праворасположенное сердце. Артериовенозная мальформация лёгких. Зеркальное расположение лёгких. Гипоспления. Срединное расположение печени и желчного пузыря. Ослож-

нения: хроническая сердечная недостаточность II функционального класса, полицитемия. Сопутствующий: оперированный врождённый порок сердца — мембранозный дефект межжелудочковой перегородки. Открытый артериальный проток. Лёгочная гипертензия I степени. Кольпоцефалия. Двусторонняя сенсоневральная тугоухость IV степени.

Лечение и исход. В настоящее время с целью профилактики возникновения тяжёлых инфекционных осложнений ребёнку проводится регулярная иммуномодулирующая терапия внутривенными иммуноглобулинами из расчёта 0,65 г/кг, или 10 г/сут 1 раз в 4 нед. Профилактическая антимикробная терапия: ко-тримоксазол по 5 мг/кг в сутки, или 75 мг/сут по триметоприму в профилактическом режиме понедельник, среда, пятница, а также терапия диффузной артериовенозной мальформации сосудов лёгких: бевацизумаб (гуманизированное рекомбинантное гиперхимерное моноклональное антитело, которое селективно связывается с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов и нейтрализует его) по 5 мг/кг внутривенно, медленно, 1 раз в 2 нед. Терапия лёгочной артери-

альной гипертензии: силденафил в дозе 37,5 мг/сут. Состояние девочки стабильное, без динамики.

С целью верификации генетических основ заболевания проводится полноэкзомное секвенирование. В плане — таргетная терапия.

Прогноз для жизни у ребёнка неблагоприятный. Родители получили исчерпывающую информацию о состоянии здоровья и будущем дочери.

Заключение

Синдром Ивемарка является тяжёлым и редким заболеванием с нарушенной симметрией тела и множественными пороками органов грудной клетки и брюшной полости. Ранняя диагностика сопутствующей патологии в ряде случаев позволяет продлить жизнь маленьким пациентам.

Артериовенозная мальформация в рамках данного синдрома — ещё более редкий и труднодиагностируемый порок, приводящий к инвалидизации ребёнка в результате хронической гипоксии, гипоксемии.

Ранняя диагностика первичного иммунодефицита чрезвычайно важна. Специфическая терапия направлена на предупреждение развития тяжёлых жизнеугрожающих эпизодов инфекций, прогрессирования основного заболевания.

Детей с множественными врождёнными пороками развития необходимо направлять на консультацию к аллергологу-иммунологу с целью исключения первичного иммунодефицита.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке и публикации статьи.

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

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

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

Вклад авторов. Т.Б. Павлова — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста; В.М. Шинкарева — сбор и обработка материала. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. T.B. Pavlova — conception and design of the research, writing, editing of the text; V.M. Shinkareva — collection and processing of the data. 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.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

Consent for publication. Written consent for publication of relevant medical information within the manuscript was obtained from the patient's parents.

Благодарности. Выражаем благодарность врачам-кардиологам Областной клинической больницы и Областной детской клинической больницы г. Иркутска, врачам аллергологам-иммунологам ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» (Москва) за помощь в ведении пациента.

Acknowledgments. Authors express appreciation to cardiologists of Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, allergists-immunologists of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow) for help in patient observation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Konstantinidou A., Sifakis S., Koukoura O., et al. Pancreatic aplasia in a fetus with asplenia-cardiovascular defect-heterotaxy (Ivemark syndrome). Birth defects research. Part A // Clinical and Molecular Teratology. 2008. Vol. 82, N 8. P. 601–604. doi: 10.1002/bdra.20467
2. Hrusca A., Rachisan A.L., Lucian B., et al. Ivemark syndrome—a rare entity with specific anatomical features // Rev Med Chil. 2015. Vol. 143, N 3. P. 383–386. doi: 10.4067/S0034-98872015000300014
3. Ежова В.В., Павленко Л.И., Воинцева А.А., Бакулина Е.Г. Пренатальная диагностика редких врожденных пороков и синдромов. Синдром Ивемарка // Пренатальная диагностика. 2011. Т. 10, № 3. С. 243–246.
4. Медведев М.В., Романенкова О.С., Грамматикова О.А., и др. Правопредсердный изомеризм: мультицентровой анализ 12 случаев пренатальной диагностики // Пренатальная диагностика. 2016. Т. 15, № 2. С. 102–108. doi: 10.21516/2413-1458-2016-15-2-102-108
5. Сокольник В.П. Молекулярные основы некоторых пороков развития легких // Медицинский журнал. 2018. Т. 63, № 1. С. 46–50.
6. Медведев М.В., Романенкова О.С., Беляев А.В., и др. Левопредсердный изомеризм: мультицентровой анализ 24 случаев пренатальной диагностики // Пренатальная диагностика. 2016. Т. 15, № 1. С. 19–25.
7. Kumar I., Bhatia A., Sodhi K.S., Khandelwal N. Partial anomalous hepatic venous drainage into left-sided atrium with right isomerism: A case report with review of literature // Indian J Radiol Imaging. 2017. Vol. 27, N 2. С. 177–180. doi: 10.4103/0971-3026.209208
8. Würfel C., Brückner S., Aust D.E., et al. Intestinal microvascular malformations and congenital asplenia in an adolescent possibly expanding the phenotype of Ivemark syn-

- drome // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011. Vol 23, N 12. P. 1258–1261. doi: 10.1097/MEG.0b013e328349e28a
9. Erdem S.B., Genel F., Erdur B., et al. Asplenia in children with congenital heart disease as a cause of poor outcome // *Cent Eur J Immunol*. 2015. Vol. 40, N 2. P. 266–269. doi: 10.5114/ceji.2015.52841
 10. Agarwal H., Mittal S.K., Kulkarni C.D., et al. Right isomerism with complex cardiac anomalies presenting with dysphagia — a case report // *J Radiol Case Rep*. 2011. Vol. 5, N 4. P. 1–9. doi: 10.3941/jrcr.v5i4.702
 11. Petitpierre F., Alberti N., Raffray L., et al. Acute pulmonary embolism revealing Ivemark syndrome in an adult // *Diagn Interv Imaging*. 2013. Vol. 94, N 3. P. 333–335. doi: 10.1016/j.diii.2012.11.001
 12. Mishra S. Cardiac and non-cardiac abnormalities in heterotaxy syndrome // *Indian J Pediatr*. 2015. Vol. 82, N 12. P. 1135–1146. doi: 10.1007/s12098-015-1925-x

REFERENCES

1. Konstantinidou A, Sifakis S, Koukoura O, et al. Pancreatic aplasia in a fetus with asplenia-cardiovascular defect-heterotaxy (Ivemark syndrome). *Birth defects research. Part A. Clinical and Molecular Teratology*. 2008;82(8):601–604. doi: 10.1002/bdra.20467
2. Hrusca A, Rachisan AL, Lucian B, et al. Ivemark syndrome—a rare entity with specific anatomical features. *Rev Med Chil*. 2015;143(3):383–386. doi: 10.4067/S0034-98872015000300014
3. Ezhova VV, Pavlenko LI, Voinceva AA, Bakulina EG. Prenatal diagnosis of rare congenital malformations and syndromes. Ivemark syndrome. *Prenatal Diagnosis*. 2011;10(3):243–246. (In Russ).
4. Medvedev MV, Romanenkova OS, Grammatikova OA, et al. Right atrial isomerism: a multicenter analysis of 12 prenatal diagnosis cases. *Prenatal Diagnosis*. 2016;15(2):102–108. doi: 10.21516/2413-1458-2016-15-2-102-108. (In Russ).
5. Sokolnik VP. Molecular basis of several lung malformations. *Medical Journal*. 2018;63(1):46–50. (In Russ).
6. Medvedev MV, Romanenkova OS, Belyaev AV, et al. Left atrial isomerism: a multicenter analysis of 24 prenatal diagnosis cases. *Prenatal Diagnosis*. 2016;5(1):19–25. (In Russ).
7. Kumar I, Bhatia A, Sodhi KS, Khandelwal N. Partial anomalous hepatic venous drainage into left-sided atrium with right isomerism: A case report with review of literature. *Indian J Radiol Imaging*. 2017;27(2):177–180. doi: 10.4103/0971-3026.209208
8. Würfel C, Brückner S, Aust DE, et al. Intestinal microvascular malformations and congenital asplenia in an adolescent possibly expanding the phenotype of Ivemark syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(12):1258–1261. doi: 10.1097/MEG.0b013e328349e28a
9. Erdem SB, Genel F, Erdur B, et al. Asplenia in children with congenital heart disease as a cause of poor outcome. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40(2):266–269. doi: 10.5114/ceji.2015.5284
10. Agarwal H, Mittal SK, Kulkarni CD, et al. Right isomerism with complex cardiac anomalies presenting with dysphagia — a case report. *J Radiol Case Rep*. 2011;5(4):1–9. doi: 10.3941/jrcr.v5i4.702
11. Petitpierre F, Alberti N, Raffray L, et al. Acute pulmonary embolism revealing Ivemark syndrome in an adult. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(3):333–335. doi: 10.1016/j.diii.2012.11.001
12. Mishra S. Cardiac and non-cardiac abnormalities in heterotaxy syndrome. *Indian J Pediatr*. 2015;82(12):1135–1146. doi: 10.1007/s12098-015-1925-x

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Павлова Татьяна Борисовна, к.м.н.;
адрес: Россия, 664049, Иркутск, м-н Юбилейный,
д. 100; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3403-4447>;
eLibrary SPIN: 4893-7250; e-mail: tabopav@rambler.ru

Соавтор:

Шинкарёва Вера Михайловна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4496-4066>;
e-mail: vm_shinkareva@mail.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Tatiana B. Pavlova, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 100 Yubileyniy residential district, 664049, Irkutsk,
Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3403-4447>;
eLibrary SPIN: 4893-7250; e-mail: tabopav@rambler.ru

Co-author:

Vera M. Shinkareva, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4496-4066>;
e-mail: vm_shinkareva@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1485>

Долгосрочная профилактика наследственного ангиоотёка в России: резолюция Совета экспертов

О.С. Бодня¹, Д.В. Демина², Н.Б. Кузьменко³, Е.А. Латышева^{4,5}, Т.В. Латышева^{4,6},
А.М. Миличкина⁷, А.Н. Пампура⁸, Л.П. Сизякина⁹, А.А. Тоголян⁷, О.П. Уханова¹⁰,
Н.В. Федотова¹¹, Д.С. Фомина^{12, 13}

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

⁴ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁶ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

⁷ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

⁹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов, Российская Федерация

¹⁰ Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

¹¹ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского, Краснодар, Российская Федерация

¹² Городская клиническая больница № 52, Москва, Российская Федерация

¹³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Наследственный ангиоотёк — редкое (орфанное) заболевание, связанное с развитием отёков различной локализации, обусловленных действием брадикинина. Основными симптомами заболевания являются периферические ангиоотёки; абдоминальные атаки (сопровождающиеся выраженным болевым синдромом); отёки верхних дыхательных путей, способные привести к асфиксии и гибели пациента. Периферические отёки нарушают социальную и профессиональную активность; возникновение отеков лица затрудняет социальную адаптацию; непредсказуемость и потенциальная угроза для жизни отёков в области гортани, а также отсутствие эффекта от стандартных (системные глюкокортикостероиды и антигистаминные препараты) схем терапии приводят к низкому качеству жизни больных, большому числу дней нетрудоспособности и госпитализаций, а в ряде случаев преждевременной гибели больных.

По данным международных исследований, терапия «по требованию» не позволяет снизить бремя болезни, в связи с чем международные и отечественные позиционные документы делают акцент на важности своевременного и индивидуализированного подбора долгосрочной профилактики пациентам с наследственным ангиоотёком. С учётом появления нового препарата долгосрочной профилактики проведён Совет экспертов для оценки бремени болезни российских пациентов; определения доли пациентов, нуждающихся в долгосрочной профилактике, и критериев выбора базисного препарата.

Ключевые слова: наследственный ангиоотёк; долгосрочная профилактика; критерии назначения долгосрочной профилактики; ланаделумаб

Для цитирования: Бодня О.С., Демина Д.В., Кузьменко Н.Б., Латышева Е.А., Латышева Т.В., Миличкина А.М., Пампура А.Н., Сизякина Л.П., Тотолян А.А., Уханова О.П., Федотова Н.В., Фомина Д.С. Долгосрочная профилактика наследственного ангиоотёка в России: резолюция Совета экспертов // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 3. С. 126–130. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1485>

Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema in Russia: resolution of the expert Council

O.S. Bodnya¹, D.V. Demina², N.B. Kuzmenko³, E.A. Latysheva^{4,5}, T.V. Latysheva^{4,6}, A.M. Milichkina⁷, A.N. Pampura⁸, L.P. Sizyakina⁹, A.A. Totolyan⁷, O.P. Ukhanova¹⁰, N.V. Fedotova¹¹, D.S. Fomina^{12,13}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

² Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

³ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

⁴ National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁶ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

⁷ Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russian Federation

⁸ Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁹ Rostov State Medical University, Rostov, Russian Federation

¹⁰ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

¹¹ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital of Krasnodar Region, Krasnodar, Russian Federation

¹² Clinical State Hospital № 52, Moscow, Russian Federation

¹³ The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Hereditary angioedema is a rare (orphan) disease associated with the development of angioedema of various localization caused by the action of bradykinin. The main symptoms of the disease are peripheral angioedema, abdominal attacks (accompanied by severe pain syndrome), edema of the upper respiratory tract, which may lead to asphyxia and death of the patient. Peripheral edema disrupts social and professional activity, the occurrence of facial edema complicates social adaptation, the unpredictability and potential threat to life of edema in the larynx, as well as the lack of effect from standard (systemic glucocorticoid and antihistamines) therapy regimens lead to a low quality of life of patients, a large number of days of disability, hospitalizations, in some cases, premature death of patients.

According to international studies, “on-demand” therapy does not reduce the burden of the disease, and therefore international guidelines emphasize the importance of timely and individualized selection of long-term prevention for patients with hereditary angioedema. Taking into account the appearance of a new drug for long-term prevention in Russia, an Expert Council was held to assess the burden of the disease in Russian patients, determine the proportion of patients who need long-term prevention, criteria for choosing a medication for prophylaxis and the place of Lanadelumab in it.

Keywords: hereditary angioedema; long-term prevention; criteria for prescribing long-term prevention; lanadelumab

For citation: Bodnya OS, Demina DV, Kuzmenko NB, Latysheva EA, Latysheva TV, Milichkina AM, Pampura AN, Sizyakina LP, Totolyan AA, Ukhanova OP, Fedotova NV, Fomina DS. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema in Russia: resolution of the expert Council. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(3):126–130. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1485>

Статья поступила 19.09.2021
Received: 19.09.2021

Принята к печати 20.09.2021
Accepted: 20.09.2021

Опубликована 22.09.2021
Published: 22.09.2021

Ланаделумаб: перспектива долгосрочной профилактики НАО

В Совете экспертов принимало участие 12 российских экспертов в области диагностики и лечения наследственного ангиоотёка (НАО).

На сегодняшний день нет общепризнанных критериев для назначения и определения сроков долгосрочной профилактики НАО, не разработаны чёткие алгоритмы выбора базисных препаратов. Появление на российском рынке новых опций для долгосрочной профилактики НАО диктует необходимость отказа от эмпирического подхода. С целью поиска ответов на нерешённые вопросы в декабре 2020 года в формате онлайн был проведён Совет экспертов с участием ведущих специалистов в данной области. Обсуждались «портреты» пациентов, нуждающихся в проведении долгосрочной профилактики, выбор критериев её назначения, а также определение места препарата ланаделумаб в качестве долгосрочной профилактики НАО с дефицитом С1-ингибитора эстеразы.

В рамках научной части были представлены следующие доклады:

1. Экономическое и социальное бремя НАО в Российской Федерации: как улучшить исходы и качество жизни.
2. Клинические рекомендации по лечению наследственного ангионевротического отёка (НАО), цели и особенности долгосрочной профилактической терапии НАО, определение тяжести заболевания и методы оценки качества жизни пациентов.
3. Оценка значимости долгосрочной профилактической терапии НАО. Особенности реальной клинической практики ведения пациентов с НАО в Российской Федерации.
4. Выбор лечебной тактики и ведение пациентов с тяжёлым течением НАО в реальной клинической практике в Российской Федерации.
5. Ланаделумаб в клинических исследованиях III фазы и опыт применения в реальной клинической практике.

Итоги открытого голосования

После обсуждения научных докладов было проведено открытое голосование по следующим вопросам (для достижения консенсуса принималось значение голосов $\geq 70\%$):

- 1) более 50% пациентов старше 18 лет нуждаются в проведении долгосрочной профилактики (80% голосов);
- 2) определить процент пациентов с НАО в возрасте от 12 до 18 лет, нуждающихся в долгосрочной профилактике, на сегодняшний день не представляется возможным. Имеющиеся инструменты для оценки активности заболевания

- и влияния его на качество жизни не валидизированы для детей и подростков, что делает унифицированную обработку данных невозможной (консенсус достигнут — 100% голосов);
- 3) требуется валидизация опросников и шкал активности для пациентов в возрасте до 18 лет (консенсус достигнут — 100% голосов);
 - 4) перечень препаратов долгосрочной профилактики, представленных на фармацевтическом рынке к декабрю 2020 года, недостаточен (консенсус достигнут — 100% голосов);
 - 5) основными причинами неназначения долгосрочной профилактики пациентам с НАО названы следующие:
 - недоступность для региона имеющихся на рынке препаратов (63% голосов);
 - развитие побочных эффектов/наличие противопоказаний к имеющимся терапевтическим опциям (63% голосов);
 - отсутствие технической возможности введения препаратов (50% голосов);
 - нежелание пациента (38% голосов);
 - неэффективность терапии (25% голосов);
 - 6) причинами отказа от проведения долгосрочной профилактики являются:
 - отказ пациента использовать рекомендованную терапию, т.е. несоответствие ожиданий (10% голосов);
 - технические сложности в процессе проведения терапии (20% голосов);
 - невозможность достижения контроля (50% голосов);
 - 7) в популяции пациентов есть категория больных, у которых по объективным причинам невозможно достичь контроля над симптомами заболевания с помощью имеющихся на российском рынке терапевтических опций (консенсус достигнут — 70% голосов);
 - 8) в качестве критериев принятия решения о назначении долгосрочной профилактики пациентам с НАО были рекомендованы следующие:
 - опросники и шкалы: AAS28; АЕСТ; АЕQoL; ВАШ (консенсус достигнут — 100% голосов);
 - частота ангиоотёков, включая периферические (50% голосов);
 - частота жизнеугрожающих отёков в год (40% голосов);
 - оценка тяжести течения заболевания пациентом и врачом на основании жалоб (30% голосов);
 - субъективная оценка пациента о влиянии заболевания на социальную активность (20% голосов);
 - 9) необходима разработка единых критериев назначения долгосрочной профилактики при НАО (консенсус достигнут — 100% голосов);

- 10) относительно периода, достаточного для решения вопроса о возможности снижения дозы/изменения графика приёма препаратов долгосрочной профилактики, консенсус не достигнут;
- 11) критериями отбора пациентов к назначению ланаделумаба названы следующие:
- неэффективность всех имеющихся в настоящее время опций для долгосрочной профилактики (консенсус достигнут — 70% голосов);
 - ланаделумаб может быть назначен только в случае противопоказаний/наличия побочных эффектов к имеющимся на рынке препаратам (60% голосов);
 - ланаделумаб должен быть препаратом первой линии терапии пациентов в возрасте от 12 до 18 лет при тяжёлом течении НАО (40% голосов);
 - режим введения ланаделумаба должен быть пересмотрен в сторону уменьшения после достижения стабильного состояния через 3 мес терапии (консенсус достигнут — 100% голосов).

Заключение

Полученные результаты обсуждения в ходе заседания являются ключевым аспектом к пониманию текущей ситуации с долгосрочной профилактикой НАО в России. Определены основные проблемы оценки степени тяжести течения заболевания, выявлена необходимость формирования критериев инициации и пересмотра долгосрочной профилактики.

В настоящее время ввиду отсутствия специфических опросников для детей следует оценивать необходимость долгосрочной профилактики у лиц в возрасте до 18 лет по совокупности критериев (частоте, локализации и выраженности приступов), а также использовать общетерапевтические опросники по качеству жизни, валидизированные для разных возрастных групп.

Сформулированы критерии обоснования назначения нового типа терапии ланаделумабом с учётом

тяжести течения НАО с дефицитом С1-ингибитора эстеразы.

Материалы Совета экспертов послужат основой для внесения корректировок при очередном пересмотре федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению НАО.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке и публикации статьи.

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

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

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

Вклад авторов. Е.А. Латышева — обобщение данных Экспертного совета, написание текста статьи; О.С. Бодня, Д.В. Демина, Н.Б. Кузьменко, Т.В. Латышева, А.М. Миличкина, А.Н. Пампура, Л.П. Сизякина, А.А. Тоголян, О.П. Уханова, Н.В. Федотова, Д.С. Фомина — редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. E.A. Latysheva — summarizing the data of the Expert Council, writing the text of the article; O.S. Bodnya, D.V. Demina, N.B. Kuzmenko, T.V. Latysheva, A.M. Milichkina, A.N. Pampura, L.P. Sizyakina, A.A. Totolyan, O.P. Ukhanova, N.V. Fedotova, D.S. Fomina — editing the article. 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.

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Латышева Елена Александровна; д.м.н., в.н.с.;

адрес: Россия, 115522, Москва,

Каширское шоссе, д. 24;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;

eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: ealat@mail.ru

Соавторы:

Бодня Ольга Сергеевна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5009-8251>;

eLibrary SPIN: 8477-0538; e-mail: os.bodnya@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Elena A. Latysheva, MD, Dr. Sci. (Med.),

Senior Research Associate; address: 24,

Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;

eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: ealat@mail.ru

Co-authors:

Olga S. Bodnya, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5009-8251>;

eLibrary SPIN: 8477-0538; e-mail: os.bodnya@yandex.ru

Демина Дарья Владимировна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0342-5368>;
e-mail: immunology@mail.ru

Кузьменко Наталья Борисовна, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1669-8621>;
eLibrary SPIN: 6281-2729, e-mail: plunge@list.ru

Латышева Татьяна Васильевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>;
eLibrary SPIN: 8929-7644; e-mail: tvlat@mail.ru

Миличкина Анжелика Марсовна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9421-7109>;
e-mail: amilichkina@yandex.ru

Пампура Александр Николаевич, д.м.н.;
ORCID: orcid.org/0000-0001-5039-8473;
eLibrary SPIN: 9722-7961; e-mail: apampura@pedklin.ru

Сизьякина Людмила Петровна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>;
eLibrary SPIN: 1125-0350; e-mail: msiziakina@mail.ru

Тотolian Арег Артемович, д.м.н., профессор,
академик РАН;
ORCID: orcid.org/0000-0003-4571-8799;
eLibrary SPIN: 3369-8560; e-mail: totolian@spbraaci.ru

Уханова Ольга Петровна, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7247-0621>;
eLibrary SPIN: 8287-2891; e-mail: uhanova_1976@mail.ru

Федотова Наталья Викторовна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0631-7212>;
eLibrary SPIN: 2002-2618; e-mail: nfedotova23@mail.ru

Фомина Дарья Сергеевна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>;
eLibrary SPIN: 3023-4538;
e-mail: daria.s.fomina@gmail.com

Darya V. Demina, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0342-5368>;
e-mail: immunology@mail.ru

Natalia B. Kuzmenko, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1669-8621>;
eLibrary SPIN: 6281-2729, e-mail: plunge@list.ru

Tatiana V. Latysheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>;
eLibrary SPIN: 8929-7644; e-mail: tvlat@mail.ru

Anzhelika M. Milichkina, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9421-7109>;
e-mail: amilichkina@yandex.ru

Alexander N. Pampura, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: orcid.org/0000-0001-5039-8473;
eLibrary SPIN: 9722-7961; e-mail: apampura@pedklin.ru

Liudmila P. Sizyakina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>;
eLibrary SPIN: 1125-0350; e-mail: msiziakina@mail.ru

Areg A. Totolian, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Academician of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: orcid.org/0000-0003-4571-8799;
eLibrary SPIN: 3369-8560; e-mail: totolian@spbraaci.ru

Olga P. Uhanova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7247-0621>;
eLibrary SPIN: 8287-2891; e-mail: uhanova_1976@mail.ru

Natalia V. Fedotova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0631-7212>;
eLibrary SPIN: 2002-2618; e-mail: nfedotova23@mail.ru

Daria S. Fomina, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>;
eLibrary SPIN: 3023-4538;
e-mail: daria.s.fomina@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1482>

Анафилаксия в педиатрической практике: нерешённые вопросы диагностики и ведения пациентов

А.Н. Пампура, Н.В. Есакова

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени
Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В последние годы повсеместно прослеживается тенденция роста заболеваемости анафилаксией среди детей. Вместе с тем дети, страдающие анафилаксией, представляют сложную и неоднозначную группу пациентов. Среди факторов, осложняющих диагностику анафилаксии у детей, можно отметить достаточно широкий спектр триггеров, непредсказуемость характера, тяжесть клинических симптомов системных реакций и особенности их интерпретации в зависимости от возраста ребёнка. Первая анафилактическая реакция, практически всегда ошеломляющая как для родителей, так и медицинского персонала, зачастую приводит к крайне субъективному изложению анамнеза и, как следствие, несвоевременной постановке диагноза и неадекватной терапии. Кроме того, в данной группе пациентов продолжают оставаться актуальными такие проблемы, как отсутствие доступных диагностических тестов для верификации диагноза анафилаксии, ограничение стандартных доз аутоинъекторов эпинефрина, отсутствие предикторов возникновения и тяжести системных аллергических реакций. В статье представлены наиболее актуальные проблемы диагностики анафилаксии и особенности ведения педиатрических пациентов, обсуждаются возможные перспективы и пути их решения.

Ключевые слова: анафилаксия; анафилактическая реакция; триггер; аллерген; дети; пищевая аллергия; младенцы

Для цитирования: Пампура А.Н., Есакова Н.В. Анафилаксия в педиатрической практике: нерешённые вопросы диагностики и ведения пациентов // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 3. С. 131–136. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1482>

Pediatric anaphylaxis: unresolved issues of diagnosis and patient management

A.N. Pampura, N.V. Esakova

Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian
National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The incidence of anaphylaxis is increasing in children. Children suffering from anaphylaxis represent a complex and ambiguous group of patients. The factors that cause difficulties in diagnosing anaphylaxis in children are as follows: a wide range of triggers, unpredictability of the nature, severity of clinical symptoms of systemic reactions, and their age-dependent interpretation. The first anaphylactic reaction always stuns parents and medical staff, which leads to a subjective description of the anamnesis and a delay in making a diagnosis and prescribing the correct treatment. For these patients, problems such as the lack of available diagnostic tests for verifying the diagnosis of anaphylaxis, restriction of standard doses of epinephrine autoinjectors, lack of predictors of the occurrence, and severity of systemic allergic reactions continue to be relevant.

The article focused on the most urgent difficulties and features of managing patients with anaphylaxis in pediatric practice and discussed possible prospects and ways to solve them.

Keywords: anaphylaxis; anaphylactic reaction; trigger; allergen; children; food allergy; infants

For citation: Pampura AN, Esakova NV. Pediatric anaphylaxis: unresolved issues of diagnosis and patient management. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(3):131–136. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1482>

Статья поступила 10.09.2021
Received: 10.09.2021

Принята к печати 10.09.2021
Accepted: 10.09.2021

Опубликована 14.09.2021
Published: 14.09.2021

Анафилаксия как феномен

Эпидемиология

Прошло уже 120 лет с момента первого описания случая анафилаксии (АФ), но до настоящего времени постановка диагноза у клинициста вызывает сложности, а в ведении пациентов остаётся ряд нерешённых вопросов. Интерес врачей и общества к проблеме АФ проявился особенно остро в течение последних двух-трёх десятилетий, что связано с неуклонным ростом распространённости системных реакций, возникающих на самые различные триггеры (пищевые аллергены, лекарственные препараты, латекс, физические нагрузки и т.д.). Сложную и неоднозначную группу пациентов с АФ представляют дети с характерным для них широким спектром триггеров, первой манифестацией, непредсказуемостью характера и тяжести клинических симптомов анафилактоидных реакций и возрастзависимых трудностей их интерпретации, что связано с задержкой постановки диагноза и назначения правильного лечения. Перечисленные факторы определяют в целом риск потенциальной вероятности летального исхода зачастую у практически здорового ребёнка. Кроме того, для данной группы пациентов продолжают оставаться актуальными такие проблемы, как отсутствие доступных диагностических тестов для верификации диагноза АФ, ограничение стандартных доз аутоинъекторов эпинефрина, отсутствие предикторов возникновения и тяжести системных аллергических реакций.

На сегодня прослеживается повсеместная тенденция роста заболеваемости АФ среди детей. В отделении неотложной помощи клиник Нью-Йорка отмечено четырёхкратное увеличение связанных с АФ госпитализаций детей [1]; в Австралии среди детей до 4 лет жизни число госпитализаций в связи с АФ увеличилось с 4,1 до 19,7 на 100 000 человек в год [2]. В целом эпидемиологические показатели заболеваемости АФ в детской популяции, по данным разных стран, варьируют от 1 до 761 случая на 100 000 человек в год, распространённость АФ колеблется от 0,04 до 1,8% [3]. В Российской Федерации исследования эпидемиологических показателей АФ до настоящего времени носят единичный характер, что, к сожалению, не может отражать в полной мере статистические показатели АФ в общей российской популяции [4, 5].

Патогенез

Пищевой фактор является основным триггером анафилактоидных реакций у детей, удельный вес которого у пациентов старшего возраста составляет не менее 50%, у детей раннего возраста — 70–90% [3, 6]. Вторым по значимости триггером АФ у детей является лекарственная аллергия. Важно понимать, что причиной анафилактоидных реакций у детей

могут выступать и другие, менее характерные триггеры: физическая нагрузка, инсектная аллергия, латекс; кроме того, возможно развитие идиопатической АФ в отсутствие определённого индуцирующего триггера.

Врачи нередко относятся к диагнозу идиопатической АФ со значительной долей сомнения и скептицизма, поскольку большинство из них считает, что для каждого случая АФ обязателен причинно-значимый фактор. По опыту нашего отделения, мы верифицировали диагноз идиопатической АФ детям, которые длительное время (3–4 года) наблюдались у различных специалистов, в том числе аллергологов, в связи с неоднократными эпизодами острых системных реакций, соответствующих в полной мере клиническим критериям АФ, при этом диагноз АФ врачами упорно игнорировался.

Интересно, что в последующем, через 1–2 года, отдельным пациентам с идиопатической АФ удаётся идентифицировать возможную причину системных реакций, что вносит соответствующие коррективы в формулировку диагноза. Однако крайне важно, чтобы даже в период поиска триггера пациенту был выставлен диагноз АФ, выписан эпинефрин и даны необходимые рекомендации по купированию симптомов анафилактоидных реакций, которые могут оказаться решающими в спасении его жизни.

Клиническая картина

При развитии клинической картины АФ у детей наиболее часто (90–100% случаев) наблюдаются симптомы со стороны кожи/слизистых оболочек (отёк, крапивница и др.) и дыхательной системы (кашель, стрidor, бронхоспазм и др.) [2, 4]. Частота задействования сердечно-сосудистой и центральной нервной систем в развитии АФ обычно не превышает 45%, при этом сердечно-сосудистые симптомы чаще фиксируются у пациентов подросткового возраста, что нередко связано с банальным отсутствием педиатрических манжет для тонометров, ввиду чего давление просто не оценивается у детей более младшего возраста [4, 7]. У детей раннего возраста симптомы со стороны кожи/слизистых нередко сочетаются с поражением желудочно-кишечного тракта. Так, по результатам ранее проведённого нами ретроспективного исследования, у детей в возрасте до 1 года при развитии анафилактоидных реакций после употребления молока симптомы со стороны кожи и слизистых оболочек имели место в 94% случаев, а вовлечение гастроинтестинальной системы отмечалось более чем в половине случаев (53%) в сравнении с группой пациентов старше 1 года жизни (11%) [8]. Подобные данные определяют значимость симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта как важного клинического критерия для постановки диагноза АФ у детей, особенно первого года жизни.

Диагностика

На современном этапе диагноз АФ является в первую очередь клиническим и выставляется на основании общепринятых критериев АФ, озвученных в согласительных документах [9, 10] и клинических рекомендациях [11]. Безусловно, определённый интерес представляют клинические критерии АФ, предложенные в 2020 году Мировой ассоциацией аллергологов (таблица) [9], отличительной особенностью которых является возможность развития АФ в виде изолированного, потенциально жизнеугрожающего бронхоспазма или симптомов вовлечения гортани в ответ на экспозицию аллергена, что не учитывалось в ранее принятых документах. Подобный подход помогает повысить частоту верификации диагноза АФ, так как изолированные варианты острых жизнеугрожающих аллергических реакций, по данным большинства исследований, заслуживают особого внимания, в том числе в контексте фатальной АФ [12, 13]. В соответствии с нашим опытом, рассматриваемые критерии особенно актуальны в педиатрических или реанимационных отделениях, оказывающих экстренную помощь, а также в случае скорой/неотложной помощи.

Определённые сложности в постановке диагноза АФ в реальной врачебной практике вносит отсутствие общепринятого шифрования данной нозологии. К сожалению, в Международной клас-

сификации болезней Десятого пересмотра предусмотрен лишь диагноз анафилактического шока, что нередко вынуждает врача указывать в историях болезни диагноз-«маскировку» (ангиоотёк, крапивница, обструктивный бронхит и т.д.), при этом пациенты, получая неверный диагноз, остаются без соответствующих рекомендаций, вследствие чего риск повторных эпизодов анафилактических реакций у них крайне высок.

На сегодняшний день не существует универсальных лабораторных показателей, способных с высокой вероятностью диагностировать АФ, однако некоторые маркеры могут быть полезными для подтверждения диагноза и определения причинно-значимого триггера. К применимым в практике неспецифическим тестам можно отнести определение концентрации триптазы в крови во временном интервале от 15 мин до 3 ч после возникновения первых симптомов АФ. Следует учитывать, что у детей младше 6–9 мес жизни нормальный уровень общей триптазы выше, чем у детей более старшего возраста, подростков и взрослых. Важно, что низкие или нормальные уровни триптазы не исключают диагноза АФ. Кроме того, пациенты с изначально низким базальным уровнем триптазы при развитии АФ могут иметь увеличение концентрации данного фермента, но в рамках референсных значений, поэтому для повышения

Таблица. Критерии диагноза анафилаксии [9]

Table. Criteria for the diagnosis of anaphylaxis

Критерий	Характеристика симптомов
1	Острое начало болезни (от минут до нескольких часов) с вовлечением кожи и/или слизистых (например, генерализованная крапивница, зуд, приливы, отёк губ/языка/язычка) <i>и по крайней мере один из следующих симптомов:</i> A: вовлечение респираторного тракта (например, диспноэ, свисты/бронхоспазм, стридор, снижение пиковой скорости выдоха и гипоксемия); B: снижение артериального давления и ассоциированные с этим симптомы со стороны шоковых органов (например, гипотония (коллапс), синкопе, недержание); C: тяжёлые гастроинтестинальные симптомы (например, тяжёлые спастические абдоминальные боли, повторная рвота), особенно после экспозиции непищевых аллергенов
2	Остро возникшая гипотензия*, или бронхоспазм**, или вовлечение гортани*** после экспозиции известного или высоковероятного аллергена для данного пациента (минуты–несколько часов****) даже в отсутствии типичного вовлечения кожи

Примечание. * Гипотензия определена как снижение систолического артериального давления более чем на 30% от индивидуального показателя, или у детей до 10 лет систолическое артериальное давление менее чем (70 мм Hg + [2 × возраст в годах]); у взрослых и детей старше 10 лет систолическое артериальное давление менее 90 мм Hg. **Исключая симптомы со стороны нижних дыхательных путей, вызванные распространёнными ингаляционными или пищевыми аллергенами, вызывавшими реакции в случае ингаляции при отсутствии приёма внутрь. *** Ларингеальные симптомы включают стридор, изменение голоса, одинопфагию. **** Большинство аллергических реакций возникает в течение 1–2 ч или значительно быстрее после экспозиции. Реакции могут быть отсроченные для некоторых пищевых аллергенов (α -Gal) или в контексте иммунотерапии возникают в течение 10 ч после их употребления.

Note. * Hypotension defined as a decrease in systolic blood pressure greater than 30% from that person's baseline, or infants and children under 10 years: systolic blood pressure less than (70 mmHg + [2 x age in years]); adults and children over 10 years: systolic blood pressure less than <90 mmHg. ** Excluding lower respiratory symptoms triggered by common inhalant allergens or food allergens perceived to cause "inhalational" reactions in the absence of ingestion. *** Laryngeal symptoms include: stridor, vocal changes, odynophagia. **** Most allergic reactions occur within 1–2 hours or much faster after exposure. Reactions may be delayed for some food allergens (α -Gal) or in the context of immunotherapy occur within 10 hours after their use.

диагностической значимости данного теста рекомендуется определение базального уровня сывороточной триптазы в крови повторно — в динамике, на фоне здоровья после перенесённой анафилактической реакции, при этом повышение уровня триптазы в острый период АФ до [$1,2 \times$ базальный уровень триптазы + 2 мг/дл] рассматривается диагностически значимым для АФ [14].

Для выявления сенсibilизации при подозрении на АФ в подавляющем большинстве случаев оптимально определение специфических иммуноглобулинов класса E с использованием высокоинформативной тест-системы ImmunoCap, а также мультиплексной диагностической платформы ISAC (Immuno Solid-Phase Allergy Chip). Использование аллергочипа ISAC, по данным исследовательских работ, позволяло у пациентов с идиопатической АФ в 20% случаев верифицировать значимые аллергены, не выявленные при рутинном алергообследовании [15].

Лечение

Эпинефрин является препаратом выбора в лечении АФ, его оптимальная доза должна вводиться при первых симптомах анафилактической реакции, но на практике назначение эпинефрина наблюдается менее чем в половине случаев. Рекомендуемое дозирование эпинефрина составляет 0,01 мг/кг при максимальной дозе 0,5 мг для подростков и взрослых с массой более 30 кг и 0,1–0,3 мг детям массой до 30 кг.

В большинстве случаев эпизоды АФ возникают вне лечебного учреждения (дома, в школе, детском саду, кафе, на тренировке и т.д.), что обосновало необходимость разработки и внедрения в практику аутоинъекторов, которые позволяли бы в максимально короткие сроки внутримышечно ввести пациенту эпинефрин. К сожалению, до настоящего времени в Российской Федерации данная лекарственная форма эпинефрина недоступна, что, безусловно, привносит определённые трудности при его назначении, так как нередко достаточно сложно объяснить родителям ребёнка технику использования эпинефрина в виде комплекта (шприц и ампулы с препаратом). Кроме того, родители боятся сами дозировать и вводить эпинефрин, ждут приезда скорой медицинской помощи, теряя драгоценное время для начала лечения. В большинстве стран, где аутоинъекторы зарегистрированы, они доступны в двух фиксированных дозах эпинефрина — 0,15 мг и 0,3 мг. Вместе с тем аутоинъектор для детей раннего возраста массой менее 10 кг, содержащий 0,1 мг эпинефрина, был одобрен ещё в 2017 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), однако до настоящего времени доступность его ограничена [16].

Заключение

Таким образом, озвученные в настоящей статье особенности анафилактических реакций и проблемы ведения пациентов с АФ в педиатрической практике определяют ряд положений: необходимость введения в Международную классификацию болезней шифра «анафилаксия», в идеале с учётом её триггера; правомочность существования диагноза идиопатической АФ, не исключающего дальнейший поиск её возможной причины; обязательный анализ всех возможных клинических симптомов АФ при её диагностике, в том числе измерение и учёт параметров артериального давления у пациентов любого возраста; необходимость расширения возможностей и доступности применения в рутинной клинической практике неспецифических и специфических диагностических тестов для верификации АФ; разработку универсальных аутоинъекторов эпинефрина с учётом индивидуальных характеристик пациентов (масса, возраст), и их всестороннюю доступность. Кроме того, в Российской Федерации существует необходимость инициации масштабных исследований по АФ, создание единого регистра пациентов, страдающих АФ, проведение школ и тренингов как для пациентов и их родителей, так и для специалистов здравоохранения с целью повышения глубины их знаний в отношении основных аспектов диагностики, лечения и профилактики АФ.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке и публикации статьи.

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

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

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

Вклад авторов. Н.В. Есакова, А.Н. Пампура — концепция и дизайн статьи; Н.В. Есакова — сбор информации и написание текста; А.Н. Пампура — редактирование. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. A.N. Pampura, N.V. Esakova — the concept and design of the article; N.V. Esakova — collecting information and writing the text; A.N. Pampura — editing. 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.

ЛИТЕРАТУРА

- Lin R.Y., Anderson A.S., Shah S.N., Nurruzzaman F. Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990–2006 // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008. Vol. 101, N 4. P. 387–393. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60315-8
- Poulos L.M., Waters A.M., Correll P.K., et al. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993–1994 to 2004–2005 // *J Allergy Clin Immunol.* 2007. Vol. 120, N 4. P. 878–884. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.040
- Wang Y., Allen K.J., Suaini N.H., et al. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: a systematic review // *Allergy.* 2019. Vol. 74, N 6. P. 1063–1080. doi: 10.1111/all.13732
- Esakova N., Treneva M., Okuneva T., Pampura A.N. Food anaphylaxis: reported cases in Russian federation children // *Am J Public Health Research.* 2015. Vol. 3, N 5. P. 187–191. doi: 10.12691/ajphr-3-5-2
- Лепешкова Т.С. Анализ распространённости пищевой гиперчувствительности и пищевой анафилаксии в детской популяции г. Екатеринбурга // *Российский аллергологический журнал.* 2021. Т. 18, № 2. С. 46–54. doi: 10.36691/RJA1427
- Lee S., Hess E.P., Lohse C., et al. Trends, characteristics, and incidence of anaphylaxis in 2001–2010: A population-based study // *J Allergy Clin Immunol.* 2017. Vol. 139, N 1. P. 182–188.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.029
- Huang F., Chawla K., Jarvinen K.M., Nowak-Węgrzyn A. Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: triggers, treatments, and outcomes // *J Allergy Clin Immunol.* 2012. Vol. 129, N 1. P. 162–168. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.018
- Пампура А.Н., Есакова Н.В. Анафилаксия у детей. Москва: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2020. 368 с.
- Cardona V., Ansotegui I.J., Ebisawa M., et al. World allergy organization anaphylaxis guidance, 2020 // *World Allergy Organ J.* 2020. Vol. 13, N 10. P. 100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472
- Sampson H.A., Munoz-Furlong A., Campbell R.L., et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report — Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium // *J Allergy Clin Immunol.* 2005. Vol. 117, N 2. P. 391–397. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303
- Астафьева Н.Г., Баялиева А.Ж., Заболотских И.Б., и др. Анафилактический шок. Клинические рекомендации // *Российский аллергологический журнал.* 2021. Т. 18, № 1. С. 56–72. doi: 10.36691/RJA1422
- Greenberger P.A., Rotskoff B.D., Lifschultz B. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007. Vol. 98, N 3. P. 252–257. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60714-4
- Pumphrey R., Sturm G. Risk factors for fatal anaphylaxis. In: D.A. Moneret-Vautrin, ed. *Advances in anaphylaxis management.* London: Future Medicine, 2014. P. 32–48. doi: 10.2217/fmeh2013.13.248
- Akin C., Soto D., Brittain E., et al. Tryptase haplotype in mastocytosis: relationship to disease variant and diagnostic utility of total tryptase levels // *Clin Immunol.* 2007. Vol. 123, N 3. P. 268–271. doi: 10.1016/j.clim.2007.02.007
- Heaps A., Carter S., Selwood C., et al. The utility of the ISAC allergen array in the investigation of idiopathic anaphylaxis // *Clin Exp Immunol.* 2014. Vol. 177, N 2. P. 483–490. doi: 10.1111/cei.12334.
- Sicherer S.H., Simons F.E.; AAP Section on Allergy and Immunology. Epinephrine for first-aid management of anaphylaxis // *Pediatrics.* 2017. Vol. 139, N 3. P. e20164006. doi: 10.1542/peds.2016-4006

REFERENCES

- Lin RY, Anderson AS, Shah SN, Nurruzzaman F. Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990–2006. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101(4):387–393. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60315-8
- Poulos LM, Waters AM, Correll PK, et al. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993–1994 to 2004–2005. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(4):878–884. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.040
- Wang Y, Allen KJ, Suaini NH, et al. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: a systematic review. *Allergy.* 2019;74(6):1063–1080. doi: 10.1111/all.13732
- Esakova N, Treneva M, Okuneva T, Pampura AN. Food anaphylaxis: reported cases in Russian federation children. *Am J Public Health Research.* 2015;3(5):187–191. doi: 10.12691/ajphr-3-5-2
- Lepeshkova TS. Analysis of the prevalence of food hypersensitivity and food anaphylaxis in the children’s population of Yekaterinburg. *Russian Allergological Journal.* 2021;18(2):46–54. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1427
- Lee S, Hess EP, Lohse C, et al. Trends, characteristics, and incidence of anaphylaxis in 2001–2010: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(1):182–188.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.029
- Huang F, Chawla K, Jarvinen KM, Nowak-Węgrzyn A. Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: triggers, treatments, and outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(1):162–168. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.018
- Pampura AN, Esakova NV. Anaphylaxis in children. Moscow: ID MEDPRAKTIKA-M; 2020. 368 p. (In Russ).
- Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance, 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472
- Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report — Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;117(2):391–397. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303
- Astafyeva NG, Bayaliev AZ, Zabolotskikh IB, et al. Anaphylactic shock. Clinical recommendations. *Russian Allergological Journal.* 2021;18(1):56–72. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1422
- Greenberger PA, Rotskoff BD, Lifschultz B. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98(3):252–257. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60714-4
- Pumphrey R, Sturm G. Risk factors for fatal anaphylaxis. In: D.A. Moneret-Vautrin, ed. *Advances in anaphylaxis man-*

- agement. London: Future Medicine; 2014. P. 32–48. doi: 10.2217/fmeb2013.13.248
14. Akin C, Soto D, Brittain E, et al. Tryptase haplotype in mastocytosis: relationship to disease variant and diagnostic utility of total tryptase levels. *Clin Immunol.* 2007;123(3):268–271. doi: 10.1016/j.clim.2007.02.007
15. Heaps A, Carter S, Selwood C, et al. The utility of the ISAC allergen array in the investigation of idiopathic anaphylaxis. *Clin Exp Immunol.* 2014;177(2):483–490. doi: 10.1111/cei.12334.
16. Sicherer SH, Simons FE; AAP Section on Allergy and Immunology. Epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics.* 2017;139(3):e20164006. doi: 10.1542/peds.2016-4006

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Есакова Наталья Владиславовна, к.м.н.,
адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8792-2670>;
eLibrary SPIN: 6924-9726; e-mail: env007@rambler.ru

Соавтор:

Пампура Александр Николаевич, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>;
eLibrary SPIN: 9722-7961; e-mail: apampura@pedklin.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Natalia V. Esakova, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 2, Taldomskaya street, 125412, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8792-2670>;
eLibrary SPIN: 6924-9726; e-mail: env007@rambler.ru

Co-author:

Alexander N. Pampura, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>;
eLibrary SPIN: 9722-7961; e-mail: apampura@pedklin.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1487>

Рецензия на учебник академика РАН Р.М. Хаитова «Иммунология» (2021 г.)

А.Л. Гинцбург¹, А.Г. Габиров², С.М. Деев², В.В. Зверев³, А.Г. Румянцев⁴, Х.П. Тахчиди⁵,
В.А. Ткачук⁶, Н.Д. Ющук⁷, Р.И. Атауллаханов⁸

¹ Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Российская Федерация

² Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Москва, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁶ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

⁷ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

⁸ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Учебник «Иммунология», 4-е издание (сентябрь 2021 г.), подготовил известный советский и российский ученый с мировым именем, иммунолог, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Рахим Мусаевич Хаитов. Новое издание — это обновленная, переработанная и дополненная версия учебника, который за последние 15 лет стал одним из лучших в области иммунологии. Он используется повсеместно. По всей России и в странах СНГ по нему учатся студенты вузов медицинского и биологического профилей, по нему готовятся врачи, избравшие профессию аллергологов и иммунологов, им пользуются исследователи в самых разных естественных науках — иммунологии, аллергологии, микробиологии, вирусологии, инфектологии, вакцинологии и других смежных с ними науках. Словом, учебник «Иммунология» Р.М. Хаитова — один из лучших в нашей стране, один из самых востребованных и признанных учебников.

Ключевые слова: иммунология; учебник; Р.М. Хаитов; рецензия

Для цитирования: Гинцбург А.Л., Габиров А.Г., Деев С.М., Зверев В.В., Румянцев А.Г., Тахчиди Х.П., Ткачук В.А., Ющук Н.Д., Атауллаханов Р.И. Рецензия на учебник академика РАН Р.М. Хаитова «Иммунология» (2021 г.) // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 3. С. 137–140. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1487>

Book review on “Immunology” (2021) authored by academician of the Russian Academy of Sciences R.M. Khaitov

A.L. Gintsburg¹, A.G. Gabibov², S.M. Deyev², V.V. Zverev³, A.G. Rumyantsev⁴, H.P. Tahchidi⁵,
V.A. Tkachuk⁶, N.D. Yuschuk⁷, R.I. Ataulakhanov⁸

¹ N.F. Gamaleya Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

² Shemyakin & Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russian Federation

³ I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

⁴ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁶ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

⁷ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

⁸ National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The textbook “Immunology”, 4th edition (published in September 2021), was prepared by a well-known Soviet and Russian scientist of world renown, immunologist, doctor of medical sciences, professor, academician of the Russian Academy

of Sciences Khaitov Rakhim Musaevich. The new edition is an updated, revised and enlarged version of the textbook, which over the past 15 years has become one of the best textbooks on immunology. It is used all over the place. Throughout Russia and in the CIS countries, by medical and biological students, physicians, researchers in the field of immunology and allergology, microbiology, virology, infectology, vaccinology and others related fields of science. So, the textbook “Immunology” by R.M. Khaitov is one of the best in Russia, one of the most demanded and recognized textbooks.

Keywords: immunology; textbook; R.M. Khaitov; book review

For citation: Gintsburg AL, Gabibov AG, Deyev SM, Zverev VV, Romyantsev AG, Tahchidi HP, Tkachuk VA, Yuschuk ND, Ataullakhanov RI. Book review on “Immunology” (2021) authored by academician of the Russian Academy of Sciences R.M. Khaitov. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(3):137–140. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1487>

Статья поступила 22.09.2021
Received: 22.09.2021

Принята к печати 23.09.2021
Accepted: 23.09.2021

Опубликована 23.09.2021
Published: 23.09.2021

Введение

Учебник «Иммунология», 4-е издание (сентябрь 2021 г.), подготовил известный советский и российский ученый с мировым именем, иммунолог, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Рахим Мусаевич Хаитов. Новое издание — это обновленная, переработанная и дополненная, версия учебника, который за последние 15 лет стал одним из лучших учебников по иммунологии.

В чем достоинства этого учебника? В чем причины успеха прежних изданий и основы успеха нового, 4-го издания? Тут много факторов и все они важны:

- хороший, доступный язык изложения;
- множество иллюстраций, облегчающих понимание и освоение нового материала;
- простота объяснения очень сложных живых систем и процессов;
- широкий, практически всеобъемлющий охват областей иммунологии;
- современность, представление самых последних достижений в областях науки, которым учит этот учебник;
- достоверность и научное качество сведений, составляющих содержание учебника;
- практическая ориентированность научных знаний, всегда направленная на их полезное применение в интересах здоровья человека.

Современное научное знание об иммунитете — это огромный объем сведений. Учебник по иммунологии должен помочь студентам медицинских или биологических вузов понять и запомнить самое важное и при этом не утопить обучающихся в изобилии научных фактов, способах их получения, значении этих знаний для нашей иммунной защиты от различных опасностей.

Доступность, иллюстрированность, простота

Сколь угодно сложные структуры и процессы, их взаимные влияния необходимо представить в учебнике для студентов в максимально упрощенном, понятном виде. Упрощая, нельзя исказить природу живой системы, описываемых в ней объектов и событий. Недопустимо отойти от научного знания об этих объектах и явлениях, с ними связанных. Для схематизации и упрощения сложных процессов полезны графические иллюстрации, и к ним предъявляются

те же требования — не исказить действительности, не сформировать ложных представлений, которые не соответствуют истинной природе описываемых объектов и явлений.

В учебнике Р.М. Хаитова схемы и пояснения к ним просты и понятны, вполне соответствуют строгим научным представлениям, достаточны для быстрого понимания и запоминания, что является несомненным достоинством этой книги.

Полнота охвата

Учебник по иммунологии должен отразить или хотя бы обозначить все самые значительные области иммунологии. Именно таким и является учебник Р.М. Хаитова. При самом придирчивом анализе не удастся найти каких-либо значительных разделов современной иммунологии, которых бы не было в книге Р.М. Хаитова. Специализированные области иммунологии, такие как иммунология опухолей и иммунология старения, без сомнений, не включены в структуру этого учебника преднамеренно. Эти разделы иммунологии оставлены для самостоятельных, специализированных учебников, поскольку указанные области науки очень сложны и их целесообразно рассматривать отдельно, обстоятельно и всерьез. Впрочем, автор может восполнить этот пробел в следующем издании учебника, т.к. им опубликован ряд оригинальных и обзорных статей по этой теме. В частности, монография «Иммунитет и рак» (Р.М. Хаитов, З.Г. Кадагидзе, ГЭОТАР-Медиа, 2018). Это же касается и иммунологии старения. Р.М. Хаитов опубликовал достаточно экспериментальных и обзорных статей по иммунологии старения.

В учебнике Р.М. Хаитова есть всё, что составляет содержание науки иммунологии:

- а) понимание предназначения иммунитета, его основной роли, границ ответственности этой системы в организме живого существа;
- б) знание, что функция иммунной защиты обеспечивается определенными типами клеток и молекул, процессами, в которых они участвуют и которые они выполняют;
- в) сведения о природе и свойствах многих сотен типов и подтипов клеток, стадий их развития и преобразования в ходе выполнения своих функций. Детальные знания о большом разнообразии веществ, обеспечивающих координированное функциони-

рование клеточных сообществ и, в конечном счете, иммунную защиту живого существа;

- г) знания о процессах иммунного реагирования и иммунной защиты на всех уровнях: от уровня целого организма, его отдельных органов и систем до уровня клеток, молекул и атомов, составляющих эти молекулы, реакций, в которых происходят химические и физические превращения на молекулярном и супрамолекулярном уровнях. Особо следует отметить, что значительная часть учебника посвящена патологическим процессам, при которых функционирование иммунной системы значительно нарушено (иммунные дефициты, аллергия, аутоиммунные болезни). Это — несомненное достоинство учебника. В этих разделах фундаментальные знания иммунологии проецируются на клинически значимые, практически важные области медицины. Яркими примерами успешного клинического применения указан путь от фундаментальной иммунологии к практике медицины и здоровью человека, что очень важно при обучении нового поколения медиков и биологов;
- д) большой интерес представляет раздел по вакцинации. Сформулированы требования к вакцинным препаратам. Рассмотрены новые поколения вакцин, в том числе векторные вакцинирующие препараты (Гам-КОВИД-Вак) против новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, вакцины на основе нуклеиновых кислот (ДНК- и РНК-вакцины), аллерговакцины.

Современность и новизна

Учебник по иммунологии обязан содержать фундаментальные знания, многие из которых добыты давно. Студенту необходимо узнать основополагающие факты, о которых ученые узнали год, десять или сто лет назад. Другими словами, в учебнике должна быть представлена информация, ставшая классической и неоднократно описанная во многих предшествующих учебниках и руководствах по иммунологии. В то же время хороший учебник обязан быть максимально современным, содержать самые последние достижения в данной области науки и техники. Сочетание классического знания и суперсовременных сведений в одном издании — это сложная задача для автора. Классику описать несложно, да и то нельзя просто переписать у предшественников. Нужно умудриться подать фундаментальные основы, хорошо известные всем специалистам в данной области, в каком-то оригинальном виде, при этом не потеряв главного — сути этих принципиальных знаний. Так, из учебника в учебник кочуют сведения о структуре иммуноглобулинов и генов, кодирующих эти белки, о факторах и реакциях в системе комплемента, о механизмах экстравазации лейкоцитов при воспалении и многие другие классические знания, которые не менялись в течение десятилетий, но без которых трудно представить полноценный учебник иммунологии.

Наряду с классическими, основополагающими, сведениями, учебник должен дать самые последние, самые современные достижения, открытия, факты,

знания. А это — совершенно иной пласт науки. Это то, что интенсивно разрабатывается и изучается в настоящее время, обсуждается на периодических встречах профессионалов (конгрессы, конференции, симпозиумы, рабочие совещания), публикуется в профессиональных научных журналах. В учебнике должны быть охвачены все значительные области иммунологии, но следить за публикацией последних достижений во всех областях очень сложно или почти невозможно. Это одна из самых трудных задач для автора учебника. Несмотря на трудность задачи, в рецензируемом издании Р.М. Хаитову успешно удалось представить как общие, классические, сведения, формирующие основы иммунологии, так и наиболее интересные и перспективные новые достижения этой науки.

Сложность понимания и представления современных знаний в учебнике для студентов

Последние годы сильно изменили биологию в целом и иммунологию в частности. Виной тому технологическая революция, которая произошла в последние 20–25 лет и по сей день продолжается с нарастающей скоростью. Эта революция основывается на создании мощных компьютеров с огромными скоростями действия и практически неограниченными объемами памяти. Важно и то, что эти компьютеры стали доступны всем, ими можно пользоваться, выходя в Сеть со своего ноутбука. В свою очередь, мощные компьютерные системы позволили создать автоматизированные системы анализа, синтеза, секвенирования, измерения концентраций тысяч веществ и многое другое, что потрясает воображение. Раньше иммунологи анализировали одну или несколько клеточных популяций, один или несколько клеточных белков (цитокины, хемокины, рецепторы и т.д.), измеряли экспрессию мРНК одного или нескольких генов. Теперь в одном анализе можно получать данные об экспрессии всех (более 20 тысяч) генов, продукции сотен белков, структуре миллионов рецепторов (TCR- и BCR-секвенирование). Современные системы и методы исследования дают гигантские массивы данных, которые невозможно анализировать, как раньше. Чтобы соответствовать современному уровню, биолог (иммунолог) теперь не может ограничиться флуоресценцией одного или нескольких белков в клетке (микроскопия, цитометрия) или измерением уровня экспрессии мРНК одного или нескольких генов (РВ-ПЦР), или измерением концентрации нескольких цитокинов в биологической жидкости (иммуноферментный или иммунохемилюминесцентный анализ). Теперь метод РНК-секвенирования дает возможность оценить экспрессию мРНК сразу всех генов, а мультиплексные методы протеомики — одновременно продукцию многих сотен белков. Раньше иммунолог окрашивал интересующий его белок на гистологическом срезе (иммуногистохимия), а теперь мультиплексная иммуногистофлуоресценция использует окрашивание до 50 молекулярных маркеров на одном гистологическом срезе, что позволяет типировать каждую клетку, а затем переводить эту информацию в виртуальный (компьютерный) образ, где уже нет

среза, но есть вся информация о нем. Такой виртуальный гистологический срез содержит информацию о каждой клетке, ее позиции и молекулярных особенностях, размерах и форме клеток, количестве клеток разных типов, контактах любых клеток друг с другом, дистанции между клетками одного типа или клетками разных типов, клеточных скоплениях и сообществах и т.д., и т.п. Компьютерная система может содержать подобную информацию о сотнях полей зрения на одном срезе, может сравнивать десятки и сотни разных срезов между собой. Компьютерные системы обучены реконструировать структуру ткани в объеме (виртуальные 3D-изображения), могут «крутить» это изображение в пространстве, позволяя исследователю лучше рассмотреть какие-то детали, то есть современные автоматизированные и компьютеризированные системы могут делать то, что никак не мог бы сделать гистолог. Возможности такого современного анализа бесконечно большие, но его не может выполнять классический биолог, гистолог или иммунолог. Слишком велики массивы данных. Чтобы с ними работать, нужны специальные программы и специально обученные профессионалы, биоинформатики.

Как следствие описанной революции, которая привела к получению гигантских объемов сведений в каждом современном анализе, произошла радикальная трансформация научных публикаций в биологии вообще и в иммунологии в частности. Современные научные статьи уже настолько насыщены информацией, настолько сложны для понимания, что даже мно-

гим классическим иммунологам «не по зубам». Статьи изобилуют Heat map, PCA plot, TSNE plot, UMAP plot, Cluster map, Volcano plot и еще десятками других форм презентации данных. Понять, что в них содержится, слишком сложно даже зрелым профессионалам-иммунологам. А как эту самую современную информацию трансформировать в простые и понятные формы для студентов, только начинающих осваивать основы иммунологии? Это весьма непростая задача для автора учебника.

На этом самом современном уровне еще сложнее охватить все новое, что публикуется во всех значительных областях иммунологии. Исследователь может читать и знать новости в своей области науки, в которой он работает, а автор учебника должен знать все, должен успевать следить за стремительным развитием всех областей иммунологии. Это почти невыполнимая задача. Остается лишь удивляться и с большим уважением констатировать, что Р.М. Хаитову это удалось. Четвертое издание учебника «Иммунология» содержит все значительные достижения иммунологии последних лет.

Не вызывает сомнений, что 4-е издание учебника «Иммунология» Р.М. Хаитова будет по достоинству оценено студентами и преподавателями медицинских и биологических вузов, а также исследователями в самых разных областях медицины и биологии. Выход в свет этого издания — это замечательное событие, которое нам и хотелось отметить, впечатлениями о котором мы делимся с читателями «Российского аллергологического журнала».

ОБ АВТОРАХ

Гинцбург Александр Леонидович; д.м.н., профессор, академик РАН; eLibrary SPIN: 7626-0373; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1769-5059>

Габибов Александр Габирович; д.х.н., профессор, академик РАН; eLibrary SPIN: 4994-1252; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8665-3288>

Деев Сергей Михайлович; д.биол.н., профессор, академик РАН; eLibrary SPIN: 2562-1845; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3952-0631>

Зверев Виталий Васильевич; д.биол.н., профессор, академик РАН; eLibrary SPIN: 2122-1808; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5808-2246>

Румянцев Александр Григорьевич; д.м.н., профессор, академик РАН; eLibrary SPIN: 2227-6305; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Тахчиди Христо Периклович; д.м.н., профессор, академик РАН; eLibrary SPIN: 7699-5089; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0621-5905>

Ткачук Всеволод Арсеньевич; д.м.н., профессор, академик РАН; eLibrary SPIN: 5515-4266; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7492-747X>

Ющук Николай Дмитриевич; д.м.н., профессор, академик РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4003-4622>

Атауллаханов Равшан Иноятович; д.м.н., профессор, eLibrary SPIN: 1982-1465; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4767-6409>

AUTHORS' INFO

Alexander L. Gintsburg, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Science; eLibrary SPIN: 7626-0373; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1769-5059>

Alexander G. Gabibov, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Academician of the Russian Academy of Science; eLibrary SPIN: 4994-1252; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8665-3288>

Sergey M. Deyev, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Academician of the Russian Academy of Science; eLibrary SPIN: 2562-1845; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3952-0631>

Vitaly V. Zverev, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Academician of the Russian Academy of Science; eLibrary SPIN: 2122-1808; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5808-2246>

Alexander G. Rumyantsev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Science; eLibrary SPIN: 2227-6305; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Hristo P. Tahchidi, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Science; eLibrary SPIN: 7699-5089; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0621-5905>

Vsevolod A. Tkachuk, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Science; eLibrary SPIN: 5515-4266; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7492-747X>

Nikolay D. Yuschuk, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Science; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4003-4622>

Ravshan I. Ataulakhanov, MD, Dr. Sci. (Med.); Professor, eLibrary SPIN: 1982-1465; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4767-6409>